



Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

Departamento de Estudios de Posgrado

Maestría en Ciencias de la Salud

**“Atenuación de eventos adversos gastrointestinales mediante
la suplementación con inulina en mujeres con cáncer de
mama tratadas con antraciclinas”**

TESIS

Que para obtener el grado de
Maestro en Ciencias de la Salud

Presenta

Juan Jesús Valdez Andrade

Comité de Tutores

Tutor Académico: Dra. Alexandra Soto Piña

Tutor interno: Dra. Beatriz Elina Martínez Carrillo

Tutor externo: Dra. Julieta Castillo Cadena

Toluca, Estado de México Noviembre de 2017.

| | |
|---|----|
| Resumen..... | 1 |
| Summary..... | 2 |
| 1. ANTECEDENTES | |
| 1.1 Inulina..... | 3 |
| 1.1.1 Efectos de la inulina en la modulación fisiológicas intestinal..... | 4 |
| 1.1.2 Aplicación de la inulina en la quimioterapia..... | 6 |
| 1.2 Cáncer de mama..... | 7 |
| 1.2.1 Tratamiento..... | 7 |
| 1.2.2 Quimioterapia..... | 8 |
| 1.2.3 Composición corporal en pacientes con cáncer de mama..... | 10 |
| 2 Planteamiento del problema..... | 12 |
| 3 Hipótesis..... | 13 |
| 4 Objetivos..... | 13 |
| 5 Justificación..... | 14 |
| 6 Material y métodos | |
| 6.1 Diseño de estudio..... | 15 |
| 6.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación..... | 15 |
| 6.3 Procedimientos..... | 16 |
| 6.4 Variables de estudio..... | 18 |
| 6.5 Implicaciones Bioéticas..... | 23 |
| 6.6 Recolección de datos y análisis estadístico..... | 25 |
| 7 RESULTADOS | |
| 7.1 Título corto del artículo..... | 26 |
| 7.1.1 Pagina frontal del manuscrito..... | 27 |
| 7.1.2 Carta de envío o aceptación..... | 28 |
| 7.1.3 Resumen..... | 29 |
| 7.1.4 Abstract..... | 30 |
| 7.1.5 Intruduction..... | 31 |
| 7.1.6 Material and methods..... | 32 |
| 7.1.7 Results..... | 35 |
| 7.1.8 Discussion..... | 36 |
| 7.1.9 Conclusions..... | 39 |
| 7.1.10 References..... | 40 |
| 7.1.11 Figures and tables..... | 44 |

| | | |
|-----|---|-----------|
| 7.2 | <i>Título corto de resultados adicionales</i> | 49 |
|-----|---|-----------|

8 Conclusiones Generales

| | | |
|------|----------------------|-----------|
| 8.1. | Conclusiones..... | 50 |
| 8.2. | Limitaciones..... | 50 |
| 8.3. | Recomendaciones..... | 51 |

| | | |
|---|---------------------------------|-----------|
| 9 | Referencias Bibliográficas..... | 52 |
|---|---------------------------------|-----------|

10 Anexos

| | | |
|--------|---|-----------|
| 10.1 | Expediente Clínico Centro Oncológico Estatal ISSEMyM..... | 56 |
| 10.1.2 | Carta de consentimiento informado..... | 60 |
| 10.1.3 | Cuestionario de calidad de vida QLQ- C30..... | 64 |

Resumen

Introducción: Las antraciclinas son el grupo de fármacos de elección para el tratamiento de cáncer de mama debido a su baja toxicidad cardíaca a largo plazo. Sin embargo, con frecuencia producen efectos adversos gastrointestinales (EAG) como diarrea y náuseas. La inulina es un prebiótico que tiene efectos positivos sobre la mucosa intestinal durante la quimioterapia (QT). El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la inulina sobre la atenuación de EAG en mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico, doble ciego con mujeres con cáncer de mama tratadas con ciclofosfamida y doxorubicina, quienes recibieron al azar 15 g de inulina de agave (n=20, grupo tratado) o 15 g de maltodextrina (n=19, grupo placebo), que ingirieron 24 horas posteriores al tratamiento con QT durante 21 días de acuerdo al esquema de tratamiento oncológico del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM. Registro de ensayo clínico. ACTRN12616001532493, registrado el 7 de noviembre de 2016. Para el registro de los EAG, se utilizó el cuestionario utilizado en oncología. Para la evaluación de la calidad de vida EORTC QLQ-C30 cinco días posteriores al tratamiento de QT con antraciclinas. La composición corporal se evaluó antes y al final del tratamiento, a través de bioimpedancia eléctrica.

Resultados: La prueba t de Student mostró que no hubo diferencias significativas en el índice de masa corporal (IMC), masa corporal magra (MCM), relación cintura-cadera (RCC) ni porcentaje de grasa corporal (PGC) antes y después de la administración de suplementos en ninguno de los grupos. La diarrea fue menos frecuente en pacientes suplementadas con inulina ($***p<0.001$), al igual que la náusea, ($*p<0.05$), en comparación con el grupo placebo. Además el grupo de inulina mostró menor estreñimiento que el grupo placebo ($***p<0.01$) al final de la suplementación.

Conclusiones: La suplementación con inulina disminuye la aparición de diarrea y náuseas producidas inicialmente por la QT, además disminuye el estreñimiento al final de la suplementación. También evita la pérdida de peso manteniendo la MME y grasa corporal.

Palabras clave: inulina, cáncer de mama, antraciclinas, náusea, diarrea.

Summary

Introduction: anthracyclines are the group of drugs of choice to treat breast cancer because of its long-term low cardiac toxicity. However, they often produce gastrointestinal adverse events (GIAE) such as diarrhea and nausea. Inulin is a prebiotic with a positive effect on the intestinal mucosa over chemotherapy (CT). The aim of this study was to determine the effect of inulin on the attenuation of EAG in women with breast cancer treated with anthracyclines.

Methods: a double blind clinical trial was conducted with women with breast cancer treated with cyclophosphamide and doxorubicin, who at random received 15 g of agave inulin (n=20) or 15 g of maltodextrin (n=19), which they ingested 24 hours after treatment with cyclophosphamide for 21 days following the institution's schema of oncologic treatment. Record of clinical trial. ACTRN12616001532493, registered on November 7th 2016. For the registration of GIAE, we resorted to the questionnaire used in oncology to assess quality of life, EORTC QLQ-C30, five days after CT treatment with anthracyclines. Body composition was evaluated before and after treatment by means of electric bioimpedance.

Results: Student's t-test showed that there were no significant differences in body mass index (BMI), lean body mass (LBM), waist-hip ratio (WHR) nor body fat percentage (BFP) before and after supplementation in any of the groups. Diarrhea was less frequent in patients supplemented with inulin (** $p < 0.001$), as well as nausea (* $p < 0.05$), in comparison with the placebo group. Furthermore, the inulin group experienced lighter constipation than the placebo group (** $p < 0.01$) at the end of supplementation.

Conclusions: inulin supplementation decreases the cases of diarrhea and nausea initially produced by CT, in addition to reduce constipation at the end of supplementation. It also prevents weight loss preserving LBM and body fat.

Key words: inulin, breast cancer, anthracyclines, nausea, diarrhea.

1. Antecedentes

1.1 Inulina.

La inulina es un carbohidrato de almacenamiento presente en muchas plantas, vegetales, frutas y cereales y por tanto forma parte de nuestra dieta diaria. Está constituida por moléculas de fructosa unidas por enlaces β -(2-1) fructosil-fructosa, siendo el termino fructanos usado para denominar este tipo de compuestos. Los fructanos presentan enlaces β -6-2 fructosil-fructosa. Las cadenas de fructosa tienen la particularidad de terminar en una unidad de glucosa unida por un enlace α -(1-2) y un residuo D-glucopiranosil, como en la sacarosa, sin embargo también el monómero terminal de la cadena puede corresponder a un residuo β -D-fructopiranosil ^(1,2).

Las especies con mayor contenido de inulina la almacenan en la parte subterránea de la planta. Especies (por ejemplo en la familia *Gramineae*) presentan altos contenidos de fructanos en sus partes aéreas, pero con bajo rendimiento de extracción a nivel industrial ^(1,2).

La inulina en la actualidad se usa como ingrediente en los alimentos, ofreciendo ventajas tecnológicas e importantes beneficios a la salud. Se presenta como un polvo blanco, sin olor, con sabor neutral y sin efecto residual; sin embargo, la oligofructosa además de su presentación en polvo se puede presentar como jarabe viscoso (75% de materia seca), ambos incoloros ⁽³⁾.

La inulina también mejora la estabilidad de emulsiones y espumas, por lo que se usa como estabilizante en diversos productos alimenticios (helados, salsas, postres cremosos, etc.). Se observa una sinergia entre la inulina y otros agentes gelantes como la gelatina, alginatos, carraginos, gomas y maltodextrinas. En general, la inulina HP presenta mejores niveles de desempeño que la inulina nativa, en relación a todas las propiedades mencionadas. Con respecto a la oligofructosa, tiene mayor solubilidad y dulzor, así como un efecto sinérgico con edulcorantes como el acesulfame K-aspartame, con mejoras en el efecto residual ⁽³⁾.

Es estable a altas temperaturas, con propiedades humectantes, reduce la actividad de agua y por tanto propicia la estabilidad microbiológica y afecta los puntos de fusión y ebullición, adicionalmente. A pH menores de 4, los enlaces tipo β de las unidades de fructosa, tanto en la inulina como la oligofructosa, se hidrolizan con la consecuente formación de fructosa. Por esta razón, estos compuestos no pueden ser usados en alimentos muy ácidos ⁽³⁾.

Entre las fuentes de la inulina se encuentra la achicoria y recientemente la del agave. En México, la producción del agave es una de las actividades agrícolas más fuertes debido a su empleo como materia prima en diversas áreas de la industria alimentaria como la producción de tequila y mezcal, y más recientemente la extracción de fructanos, que funcionan como edulcorantes y prebióticos ^(4,5).

La inulina también funciona como fibra dietética, la cual es definida por la Asociación Americana de Química del Cereal (2001) como la parte comestible de las plantas o hidratos de carbono análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso. Los fructanos que no pueden ser hidrolizados por las enzimas digestivas de humanos y animales, permanecen intactos en su recorrido por la parte superior del tracto gastrointestinal; pero son hidrolizados y fermentados en su totalidad por las bacterias de la parte inferior del tracto gastrointestinal (intestino grueso). Además, aportan un valor energético reducido (1.5 Kcal/g) si se comparan con los hidratos de carbono digeribles de la dieta (4 Kcal/g) ⁽²⁾.

Los fructanos de la inulina llegan al intestino grueso de forma inalterada en donde las bacterias del colon, pueden digerirlos en mayor o menor medida dependiendo de su estructura. Este proceso de digestión se produce en condiciones anaerobias, por lo que se denomina fermentación, y cuyos principales productos son los Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC). Éstos se absorben rápidamente en más del 90% por el colonocito (en su forma protonada), por lo que también se acompaña de una importante absorción de sodio y agua, lo que favorece la disminución de diarrea asociada a la absorción inadecuada de hidratos de carbono ⁽⁶⁾.

Cabe destacar que aunque se considera que deben desaparecer de la nomenclatura sobre fibra términos como soluble/insoluble, fermentable/no fermentables y viscosa/no viscosa, estas propiedades son la base de sus beneficios fisiológicos. Por tal motivo y de acuerdo a los mencionados términos podemos describir a la inulina como una fibra soluble y altamente fermentable cuyo proceso de fermentación se presenta por bacterias endógenas y tiene lugar en el íleon y regiones más proximales del colon.

1.1.1 Efectos de la inulina en la modulación fisiológica intestinal.

La inulina presenta una importante modulación de las funciones del colon un órgano del tracto gastrointestinal que desempeña una gran variedad de efectos clave en el mantenimiento de la salud y la reducción de riesgo de enfermedades crónicas ^(1, 2).

Además de sus importantes propiedades fisiológicas e inmunológicas, el colon también está involucrado en diversas enfermedades como infecciones agudas, diarrea, estreñimiento, enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome de intestino irritable y cáncer. A través de la modulación de las funciones del colon, los fructanos de la inulina pueden modificar la composición de la microbiota confiriéndole la capacidad de reducir el riesgo para desarrollar algunas enfermedades de tipo crónico y aliviar otras, especialmente de tipo agudo ⁽⁶⁾. La composición de la microbiota colónica simbiótica es determinada en gran medida por la exposición a ciertos microorganismos durante y después del

nacimiento; puede ser modulada por compuestos específicos de la dieta, modificándose durante el crecimiento y desarrollo, tornándose cada vez más compleja conforme al avance de la edad.

Los fructanos de la inulina contribuyen a la generación de una microbiota equilibrada compuesta por microorganismos promotores de la salud como lactobacilos, bifidobacterias y fusobacterias. Dichas bacterias previenen, alteran o controlan la proliferación de microorganismos potencialmente patógenos como *Escherichia coli* y otros géneros como clostridia, veillonellae, o candida ^(1, 2, 7). Particularmente, la ingestión de inulina puede aumentar el número de ciertos géneros bacterianos asociados con beneficios a la salud, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* ^(8, 9).

La inulina tiene efectos positivos sobre las funciones fisiológicas básicas del colon, es decir, la producción de heces y la excreción fecal. La absorción de AGCC, implica simultáneamente la reabsorción de sodio y agua, lo cual es útil en los casos de diarrea, contribuyendo al mantenimiento de la función de barrera intestinal ^(10, 11). Además del efecto previamente mencionado de la inulina, se ha observado que la suplementación con 12 g de inulina por 4 semanas, disminuye significativamente el estreñimiento crónico comparado con la maltodextrina ⁽¹²⁾.

Aunado a los beneficios en el funcionamiento gastrointestinal, la inulina tiene importantes propiedades anticancerígenas, por ejemplo los AGCC producto de la fermentación de la inulina y en especial el butirato, presentan una función protectora en contra de las alteraciones en la proliferación celular, la apoptosis y la expresión genética ⁽¹³⁾.

Cabe destacar que debido a las diferencias metodológicas en estudios previos tales como diseño, método de evaluación de la dieta, o definición de fibra, actualmente la evidencia respecto al papel protector de la fibra en el desarrollo de los tumores del colon no es clara. Sin embargo, la Asociación Americana de Gastroenterología recomienda la ingestión de fibra de 30-35 g/día para la prevención del cáncer de colon. Los AGCC producto de la fermentación de la inulina en colon, disminuyen la metástasis hepática, inducción de marcadores de β -oxidación, pérdida de masa grasa y anorexia asociada a leucemia en ratones ⁽¹⁴⁾.

En el estudio de cohorte “Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición” (EPIC), se encontró que el riesgo de cáncer de mama es inversamente proporcional al consumo elevado de fibra dietética y, en particular, la proveniente de vegetales ⁽¹⁵⁾. Además, un metaanálisis realizado en el año 2012, mostró una relación inversa entre el consumo de fibra soluble como la inulina y el riesgo de presentar cáncer de mama ⁽¹⁶⁾. En mujeres con cáncer cérvico uterino con enteritis debido a radioterapia, la suplementación con inulina mejora la consistencia de heces fecales ⁽¹⁷⁾. También, los efectos antiinflamatorios de la inulina en cáncer de colon se han observado en ratas ⁽¹⁸⁾, sin embargo en

pacientes con este tipo de cáncer aún no se ha confirmado su beneficio ⁽¹⁹⁾. Cabe mencionar que en la mayoría de los diferentes tipos de cáncer existe un exceso de marcadores de estrés oxidante ^(20, 21), tales como las proteínas carboniladas y el malonaldehído, los cuales son producto de la generación de radicales libres, respectivamente ⁽²¹⁾. Aún no es claro si prebióticos, como la inulina, pueden disminuir estas sustancias tóxicas en pacientes con cáncer.

1.1.2 Aplicación de inulina en la QT.

La suplementación de inulina en la terapia anticancerígena se caracteriza por su uso simultáneo o coordinado con sustancias naturales y sintéticas o biológicas para revertir, suprimir o prevenir el desarrollo del cáncer. Existen tres fases diferentes las cuales pueden describirse como prevención primaria, prevención secundaria y terapia ⁽²²⁾.

1. La prevención primaria describe la inhibición de la iniciación, el primer paso de la génesis tumoral por reducción de toxicidad o la inducción de desintoxicación. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la prevención de la formación de carcinógenos finales o especies reactivas de oxígeno por los efectos antioxidantes.

2. La promoción de las células iniciadas a células preneoplásicas se inhibe por prevención secundaria, por ejemplo, por reducción del crecimiento celular o mejora de la diferenciación y la apoptosis en células iniciadas.

3. El bloqueo de la progresión de las células preneoplásicas a células neoplásicas, que se produce en forma tardía durante la carcinogénesis, se le denomina quimio-prevención terciaria e incluye enfoques terapéuticos.

Entre los AGCC provenientes de la fermentación de inulina, el butirato, modula la expresión genética actuando como un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC); es decir, el butirato inhibe la acción de la HDAC resultando en una hiperacetilación y subsecuentemente una estructura de ADN más relajada. De esta manera, los elementos *cis* del ADN son más accesibles para los factores de transcripción, resultando en un aumento de la actividad transcripcional ⁽²²⁾ y la activación de cascadas de señalización mitogénica ⁽²³⁾. Recientemente se encontró que las mezclas de AGCC en concentraciones fisiológicas disponibles en el lumen del intestino aumentan la acetilación de la histona H4 en las células de adenocarcinoma HT29 del colon ⁽²⁴⁾. Por lo tanto, la suplementación con inulina al ser una fuente de AGCC puede favorecer indirectamente la expresión de genes supresores de la toxicidad por xenobióticos.

1.2 Cáncer de mama.

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos mamarios. Es una enfermedad clonal, donde una célula individual producto de una serie de mutaciones somáticas o de algún tipo de línea germinal adquiere la capacidad de dividirse sin control ni orden, haciendo que se reproduzca hasta formar un tumor. Las células cancerígenas pueden penetrar (invadir) los tejidos circundantes o pueden propagarse (metástasis) a áreas distantes del cuerpo ⁽²⁵⁾.

La evidencia reciente demuestra que el cáncer de mama es hoy en día una de las principales causas de muerte y discapacidad entre las mujeres de países en vías de desarrollo. En México, el cáncer de mama es hoy día uno de los desafíos más importantes para la salud de la mujer adulta, representando de esta manera la segunda causa de muerte entre las mujeres mexicanas adultas de 30 a 54 años de edad y la primer causa de muerte por neoplasia maligna ⁽²⁶⁾.

La Asociación Mexicana de Patólogos, la Dirección General de Epidemiología y el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), han colaborado para formar el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM). En dicho registro consta que en 2003 se presentaron 12,433 nuevos casos de cáncer mamario, 3,316 del total más que el año anterior, mayormente en edades de 40 a 59 y mayores de 70 años ⁽²⁷⁾. En el año 2010 registraron 5,113 defunciones, con una tasa de mortalidad de 10.1 fallecimientos por 100 mil mujeres, lo que hace un total de 13,648 nuevos casos ⁽²⁶⁾.

1.2.1 Tratamiento

El tratamiento del cáncer de mama precisa la combinación de diversas disciplinas terapéuticas para conseguir un control eficaz de la enfermedad. Las modalidades terapéuticas contra el cáncer mamario son la cirugía, la radioterapia, la QT, la hormonoterapia e inmunoterapia. Las dos primeras actúan a nivel local, es decir sobre la enfermedad en la mama y los ganglios linfáticos y constituyen el tratamiento de elección en la enfermedad localizada no metastásica. La tercera actúa tanto a nivel local, como general, en lo que se denomina tratamiento sistémico, y se utilizan de forma complementaria al tratamiento local con cirugía y/o radioterapia o como tratamiento de primera elección en la enfermedad metastásica o diseminada ^(27, 28, 29).

La cirugía como primera elección se considera contraindicada en el tratamiento del cáncer mamario en la mayoría de casos de afectación de estructuras vecinas, incluida la piel (estadio T4 de la clasificación TNM), en la enfermedad metastásica diseminada y en el carcinoma inflamatorio. En estos casos la cirugía se indica de forma secundaria como tratamiento de rescate de la enfermedad local después de otros tratamientos como la QT, la hormonoterapia y la radioterapia como terapéutica primaria de elección ⁽²⁹⁾.

1.2.2 Quimioterapia (QT)

Las modalidades de aplicación de la QT en los pacientes con cáncer mamario pueden ser las siguientes:

Neoadyuvante: El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de un tratamiento radical (cirugía o radioterapia) ⁽²⁷⁾. Está indicada en los cánceres de mama localmente avanzados, y en aquellos que midan más de 3 cm o que tengan adenopatías axilares. Se suele utilizar adriamicina en combinación con ciclofosfamida y taxanos. La intención de la neoadyuvancia es principalmente la disminución del tamaño tumoral para practicar una cirugía conservadora y la valoración de la respuesta a la QT para posteriores tratamientos ^(27, 29).

Adyuvante: La QT adyuvante es la que se administra después de la cirugía. Su indicación depende de los factores pronóstico clásicos que son la edad, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar axilar, el grado de diferenciación celular (grado histológico) y los receptores hormonales. Si los ganglios axilares son negativos de infiltración tumoral las pacientes se clasifican en bajo y medio-alto riesgo. Las de bajo riesgo (receptores hormonales positivos, tumores menores de 2 cm, grado I histológico y mayores de 35 años) no son susceptibles de QT adyuvante. Las de riesgo medio-alto (receptores hormonales negativos o positivos pero con grado II-III histológico y tumores mayores de 2 cm), se benefician de la QT adyuvante. Las pacientes con ganglios axilares positivos, siempre se benefician de la QT adyuvante, excepto en mujeres mayores (70-75 años) o que padezcan otras enfermedades que contraindique la QT ^(27, 28, 29).

Paliativa: La QT paliativa tiene la intención de controlar los síntomas producidos por el tumor, el cual se encuentra ya en una fase avanzada e inoperable. Por ello, se busca mejorar en la medida de lo posible la calidad de vida así como aumentar su supervivencia, está indicada ante una enfermedad diseminada, receptores hormonales negativos, enfermedad visceral, intervalo corto desde la cirugía o sintomatología relacionada con la recaída o la metástasis ^(27, 28, 29).

Antraciclinas: Las antraciclinas son un grupo de fármacos antibióticos antineoplásicos donde la doxorubicina es más conocida por su nombre más antiguo (adriamicina) y es el fármaco patrón de las antraciclinas ⁽²⁹⁾. La adriamicina o doxorubicina forma parte grupo de las antraciclinas, es producida por *Streptomyces peucetius* (var. *caesius*). Sus mecanismos de acción incluyen: (1) se intercala entre las bases del ADN, produciendo cambios topológicos que resultan en la inhibición de la síntesis de ADN, y secundariamente de ARN y proteínas, (2) inhibe la topoisomerasa II, que resulta en roturas del ADN, (3) forma radicales libres hidroxilos, que determinan las rupturas del ADN, efecto alquilante y peroxidación de lípidos celulares, (4) se une a fosfolípidos y altera la fluidez de membranas

celulares, que causan sobreexpresión del receptor del factor epidérmico de crecimiento e inhibición de la transferrina. Es activa durante todas las fases del ciclo celular, en especial en fase S ⁽³⁰⁾.

La doxorubicina se distribuye ampliamente en el organismo por su unión a proteínas plasmáticas 79-85%, presenta un volumen de distribución es de 20-30 L/Kg, se metaboliza por el hígado y otros tejidos en metabolitos activos como él (doxorubicinol), posteriormente presenta eliminación hepatobiliar en heces (40-50%) y renal (5-12%, sólo el 1% aparece en orina después de 5 días). Se administra por vía intravenosa (i.v.) preferiblemente en una línea de infusión, para este tipo de administración se debe disolver en 10-15 mL de alguna de las soluciones compatibles, y administrarse en no menos de 3-5 minutos, dependiendo del tamaño de la vena y la dosis. Las dosificaciones son: (a) Habituales: 60-75 mg/m² i.v. cada 3 semanas (dosis inferiores en pacientes con reserva medular reducida), 15-30 mg/m² i.v. semanal (20 mg/m² /semana han demostrado menor cardiotoxicidad que 60 mg/m² cada 3 semanas), 20 mg/m² i.v. durante 3 días cada 3 semanas (menor toxicidad cardíaca) y (b) En combinación: varía según cada protocolo 40-60 mg/m² i.v. cada 3-4 semanas, infusión i.v. continua: 60-75 mg/m² en infusión continua de 96 horas cada 3-4 semanas ^(30, 31).

La doxorubicina es usada comúnmente en el esquema de QT AC (Adriamicina 50 mg/m² – Ciclofosfamida 500mg/m²), como estándar de QT neoadyuvante en tres a cuatro ciclos, seguidos de tres a cuatro ciclos con taxanos (mas Trastuzumab en tumores HER2–Neu positivos) antes de la cirugía, ya que se asocia con mayores posibilidades de una respuesta patológica completa (RPC). Por otro lado, el uso de este tipo de esquemas de QT a dosis densas de manera bisemanal seguido de paclitaxel semanal en la adyuvancia se ha asociado a una reducción del 26% en el riesgo de recurrencia y del 31% en el riesgo de muerte en pacientes con cáncer de mama ^(27, 28).

Los eventos adversos comúnmente presentados tras la administración de doxorubicina son ⁽³⁰⁾:

- Hematológicos. Fundamentalmente con leucopenia, aunque también puede aparecer trombocitopenia y anemia.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos en el 80% de los pacientes en las primeras 24 horas, pudiendo llegar a ser muy severos; la administración de dosis bajas semanales o infusión continua disminuyen significativamente las náuseas y vómitos respecto al bolus intermitente. Diarrea, mucositis (estomatitis y esofagitis) 5-10 días después de la administración, con posible aparición de ulceraciones.
- Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis.

Ciclofosfamida: La ciclofosfamida es un antineoplásico útil por su amplio espectro de acción, facilidad de administración y versatilidad de dosis. Se emplea en la QT de cáncer de mama, de endometrio, leucemia, lymphoma, principalmente ^(30, 31, 32, 33). La ciclofosfamida pertenece a la familia de los fármacos alquilantes, dentro de la subdivisión de las mostazas nitrogenadas y de los cuales es el más

potente que se ha sintetizado. El sistema de oxidasas de función mixta del citocromo P-450 microsomal hepático transforma la ciclofosfamida a 4-hidroxíciclofosfamida en equilibrio con aldofosfamida, estos metabolitos activos son transportados por el torrente sanguíneo hacia el tumor y los tejidos normales. Ahí se presenta una fragmentación no enzimática de la aldofosfamida a las formas citotóxicas, mostaza de fosforamida y acroleína, dos potentes sustancias alquilantes del ADN⁽³³⁾. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes llevan a la ruptura de la cadena de ADN. Además atacan también a los átomos N1 y N3 de la adenina, N3 de la citosina y O6 de la guanina, así como los átomos de fosfato y proteínas relacionadas con el ADN, provocando de esta manera la muerte celular⁽³³⁾. La ciclofosfamida, sin cambios tiene una vida media de 3 a 12 horas y se elimina en forma de metabolitos principalmente. La concentración de metabolitos en plasma alcanza un máximo entre 2 y 3 horas después de una dosis intravenosa⁽³³⁾.

La biotransformación de la ciclofosfamida requiere de las enzimas del citocromo P450 (incluyendo CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 y CYP3A5. En particular CYP2B6, CYP2C19, CYP2Cp y CYP3A5) que intervienen en la generación de su forma activa (4-hidroxíciclofosfamida en equilibrio con aldofosfamida). En la fase II de su biotransformación, participan una serie de transferasas, entre ellas, la Glutación S-transferasa (GST) la cual transfiere el radical glutación a los metabolitos 4-hidroxíciclofosfamida y aldofosfamida. De esta manera, se forman especies conjugadas más polares (como la carboxifosfamida) facilitando su solubilidad para ser excretadas en la orina^(33, 34, 35, 36).

La QT con ciclofosfamida ocasiona una fuerte depresión de la médula ósea siendo su principal efecto tóxico. Sus efectos adversos se presentan principalmente en las células de rápido desarrollo como vías gastrointestinales y gónadas. Otros eventos adversos frecuentes son: leucopenia, mielodepresión, náuseas, vómito, diarrea y anorexia. Éstos se deben en gran parte a la generación de especies reactivas del oxígeno (como proteínas carboniladas)⁽³⁵⁾ y la ineficiencia de los sistemas enzimáticos de la fase II eliminada (excreción renal, exocrina, etc.)^(36, 37, 38).

1.2.4 Composición corporal en pacientes con cáncer de mama.

Además del diagnóstico de cáncer, la interacción entre el estado nutricional, la composición corporal y los factores relacionados con el tratamiento representan una combinación compleja que puede dictar la calidad de vida de los pacientes con cáncer⁽³⁹⁾. La composición corporal presenta un papel fundamental en el riesgo a desarrollar o presentar cáncer de mama en mujeres pos-menopáusicas, debido principalmente a la distribución de la grasa visceral y a un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m².

El aumento del IMC después del diagnóstico de cáncer de mama y la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en esta población ha sido muy frecuente. Además, la evidencia actual sugiere que las mujeres sometidas a QT pueden mostrar cambios metabólicos en el músculo esquelético ⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, durante el tratamiento antineoplásico en especial la QT ocurren cambios metabólicos en el músculo ocasionando una pérdida de masa músculo esquelético (MME) con un incremento significativo del porcentaje de grasa corporal (PGC) en especial la grasa visceral ⁽⁴¹⁾.

A pesar del creciente conocimiento sobre las consecuencias de los trastornos nutricionales, especialmente en pacientes con cáncer, estos cambios son la mayoría de las veces sub-diagnosticados. La falta de uso recurrente de métodos que permitan evaluar la composición corporal y el estado nutricional puede ser una razón para este problema. El análisis de impedancia bioeléctrica es un método comúnmente utilizado para estimar la composición corporal, que permite evaluar la masa muscular y la grasa corporal, así como sus cambios. Este método ha demostrado ser una de las mejores alternativas en la práctica clínica, ya que se le considera rápido, relativamente preciso, fácil de realizar, fiable y no invasivo. Además, se puede aplicar en pacientes hospitalizados ⁽⁴²⁾.

1. Planteamiento del Problema:

El cáncer mamario es una de las primeras causas de muerte por neoplasia en la mujer. En el mundo mueren más de 520,000 mujeres cada año. En México mueren 5,250, lo que implica que, en nuestro país, una mujer fallece cada dos horas por esta neoplasia ⁽²⁶⁾. En el Estado de México el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM reportó 552 casos de cáncer de mama a través de un informe epidemiológico, sobre las 5 principales causas de cáncer en la mujer en el periodo 2005-2008, colocándolo como la primera causa de cáncer en las mujeres del Estado de México.

El tratamiento de cáncer de mama precisa la combinación de diversas disciplinas terapéuticas para conseguir un control eficaz de la enfermedad. Las modalidades terapéuticas contra el cáncer mamario son la cirugía, radioterapia, hormonoterapia inmunoterapia y QT. Ésta última presenta modalidades de aplicación como lo son la neoadyuvante, adyuvante y paliativa. Dentro de estas modalidades terapéuticas el esquema a base de antraciclinas, es particularmente útil por su amplio espectro de acción, facilidad de administración y versatilidad de dosis que pueden ser administradas; produciendo una respuesta objetiva en el 35% de los pacientes. Sin embargo, también puede ocasionar EAG como náuseas, vómito, diarrea y anorexia, lo cual afecta la calidad de vida de las pacientes.

Es importante resaltar que los compuestos formados durante la fermentación de inulina han demostrado efectos benéficos como la estimulación del crecimiento del número de microorganismos del colon como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, además de reducir el índice de caquexia, la diarrea, anorexia y generar una importante acción antiinflamatoria.

A pesar de las investigaciones acerca de la acción de la inulina sobre la producción de AGCC y la estimulación de microorganismos del colon como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y los beneficios clínicos que presenta tanto *in vitro* como *in vivo*, no se ha determinado en mujeres con cancer de mama el efecto de la inulina, administrada simultáneamente con la QT, para disminuir o atenuar los eventos gastrointestinales. Es por esta razón que en este estudio se empleó la suplementación con inulina como una alternativa en los protocolos clásicos en la terapia de cáncer mama, para disminuir los efectos adversos por el tratamiento.

Lo anterior lleva a plantear la siguiente pregunta de investigación: **¿Cuál es el efecto de la suplementación con inulina en los EAG en mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas?**

2. Hipótesis:

Hipótesis alterna: La suplementación con inulina atenúa los EAG en mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas

Hipótesis nula: La suplementación con inulina no atenúa los EAG en mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas

3. Objetivos:

General: Determinar el efecto de la inulina sobre la atenuación de EAG en mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas.

Específicos:

- Analizar el índice de masa corporal (IMC) antes y después de tratamiento antineoplásico.
- Analizar la cantidad de MME antes y después de tratamiento antineoplásico.
- Analizar el PGC antes y después de tratamiento antineoplásico.
- Analizar la calidad de vida de las pacientes antes y después de tratamiento antineoplásico.

4. Justificación

Uno de los efectos de la suplementación de inulina es reducir o atenuar el grado o la magnitud de eventos adversos en la QT de cáncer de mama, dado que la inulina muestra cualidades que pueden reflejarse en beneficios para la salud como reducción en la presencia de diarrea, índice de caquexia, anorexia y regulación de la flora bacteriana intestinal. Este proyecto pretende generar evidencia científica sobre los beneficios que tiene la inulina para la reducción de los efectos adversos por el tratamiento en mujeres con cáncer de mama. Dependiendo de los resultados, puede generarse la propuesta de que la suplementación con inulina pueda considerarse dentro del esquema de tratamiento en este padecimiento.

La QT basada en antracíclicos es particularmente útil por su amplio espectro de acción, facilidad de administración y versatilidad a las cuales se puede administrar, además de producir una respuesta objetiva, sin embargo, a pesar de su alta eficacia clínica los antracíclicos en especial en el cáncer de mama, pueden producir efectos adversos gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea y anorexia que pudieran disminuir la respuesta clínica del paciente a esta terapia. En este sentido la suplementación con inulina presenta beneficios gastrointestinales que pueden verse reflejados en la reducción o atenuación de la intensidad de eventos adversos de la como el vómito, diarrea y anorexia; además el uso de inulina ha demostrado una conservación de la masa muscular esquelética y peso corporal, asociándose positivamente con el resultado clínico y la tolerancia al tratamiento antineoplásico.

Es importante mencionar que la inocuidad de la inulina ha sido reportada en estudios en pacientes sanos con algún tipo de patología crónica como dislipidemias y en niños recién nacidos; aunque se han observado flatulencia y distensión abdominal después de aproximadamente un mes de suplementación, estos no representan un problema clínico grave para la salud. La evaluación crítica de la evidencia disponible indica que las fórmulas infantiles que contienen hasta 0.8 g de lc-inulina, son bien toleradas y adecuadas para recién nacidos. Además de ello en adultos se reportan cantidades de hasta 37.5 g/día, las cuales también son bien toleradas por la mayoría de los individuos sanos y personas con enfermedades crónicas que la han consumido.

5. Material y Métodos

5.1. Diseño de Estudio

Tipo de estudio: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Universo: Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, derechohabientes del Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

Método de muestreo: No probabilístico, a conveniencia.

Tamaño de muestra: 39 mujeres

5.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, con puntaje 0 de acuerdo a la escala (ECOG) *Eastern Cooperative Oncology Group*.
- Edad 30-70 años de edad, diagnóstico clínico de cáncer de mama
- Pacientes que acepten participar y proporcionen información requerida.
- Pacientes en el primer ciclo en esquema quimioterapéutico AC (Adriamicina-Ciclofosfamida)

Criterios exclusión

- Pacientes con un puntaje mayor o igual a 1 de acuerdo a la escala (ECOG).
- Pacientes que no firmen consentimiento informado.
- Pacientes con enfermedad intestinal crónica o aguda contraindicando la ingestión de fibra.

Criterios eliminación

- Pacientes que por voluntad propia se nieguen a la segunda valoración concluida la suplementación de 21 días.
- Pacientes que no concluyan con el tiempo de suplementación.
- Resultados confusos, datos incompletos.

5.3. Procedimientos

Las participantes elegibles fueron asignadas aleatoriamente para recibir 15 g de maltodextrina placebo o 15 g de inulina durante 21 días, 24 horas posterior al ciclo quimioterapéutico, se aplicó cuestionario EORTC-QLQ-C30 (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer de calidad de vida C30) previo al comienzo de la QT, a los 5 días después de iniciar QT y al culminar los 21 días de suplementación. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Centro Oncológico ISSEMYM.

Se realizó un muestreo a conveniencia en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Centro Oncológico ISSEMYM. Quienes manifestaron interés en el estudio, que fueran derechohabientes activas del servicio de Oncología Médica del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM. Con las mujeres participantes se revisaron las condiciones y procedimientos del estudio y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada una paciente.

Suplementación y evaluación de eventos adversos gastrointestinales

En la primera visita, los pacientes fueron asignados al azar “Cast the dice” a recibir 15 g al día de inulina de agave (Latin Food, Mexico City) 24 horas posteriores a la QT o 15 g al día de maltodextrina (Latin Food, Mexico City) como placebo. Ambos productos fueron suministrados en empaques sellados codificados. Posteriormente, se les indicó que la fibra y/o el placebo en forma de polvo se disolvieran en 250 mL de agua. El responsable que invitó a los pacientes dio una bolsa ziplok codificada con todos los sobres suficientes para el paciente a lo largo del tratamiento. Las pacientes, el investigador principal y los co-investigadores fueron cegados para la asignación de la inulina o el placebo y los resultados hasta el final del ensayo, y el ciego se rompió después de la finalización del análisis estadístico.

Después de la asignación al azar, los pacientes tomaron los mismos productos durante todo el curso del tratamiento hasta completar 21 días después de la QT. Para homogeneizar su dieta, se recomendó a ambos grupos que siguieran una dieta baja en grasas y evitaran productos que contenían lactosa.

Antes de iniciar QT, se aplicó un cuestionario para documentar la presencia de eventos adversos y se monitoreo a los pacientes durante la semana posterior con el cuestionario EORTC-QLQ-C30 (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer de calidad de vida C30) y EORTC QLQ – BR23* (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer de calidad de vida BR23). Además, al término de los 21 días de suplementación, se evaluaron nuevamente los eventos adversos de tipo gastrointestinal empleando los instrumentos antes mencionados.

Antropometría

El peso corporal, IMC, PGC, MME y razón cintura cadera RCC, se realizó mediante impedancia eléctrica con aparato InBody 230 (TAQ Sistemas Médicos S.A. de C.V.). Tres horas posterior a la última ingestión de alimento o líquido, se le pidió a la paciente que se descalzara y se colocara sobre la plataforma en posición de 90 grados con vista hacia el frente, del mismo modo se le pidió que sujetara ambos mangos del aparato hasta culminar la medición y la impresión de los resultados obtenidos del análisis.

5.4. Variables de Estudio

Independientes:

- Composición corporal.
- Efectos adversos (gastrointestinales)

Dependientes:

- Cáncer de mama.
- Tratamiento con ciclofosfamida.
- Suplementación con inulina.

| Variable Independiente | Definición conceptual | Definición operativa | Tipo de variable | Nivel de medición | Análisis estadístico |
|-------------------------------|--|--|-------------------------|--|--|
| Suplementación con inulina | Carbohidrato de reserva energética presente en agave | Suplementación con 15 g de inulina disueltos en 250 mL de agua | Cualitativa Nominal | Suplementación (1) Sin suplementación (2) | Análisis dependiendo de variable dependiente |

| Variables Dependientes | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Nivel de medición | Análisis estadístico |
|-------------------------------|---|--|-------------------------|--|--|
| Peso | Es un concepto de fuerza, que describe la masa contenida en un objeto o en este caso, persona. | Cantidad de kilogramos y gramos de un individuo | Cuantitativa continua | Kilogramos (Kg) y gramos (g) | Media Desviación estándar T-de student |
| Índice de Masa Corporal (IMC) | Es una medida de asociación entre el peso y la altura al cuadrado. Denota la salud general de un individuo. | Resultado de la división del peso y la altura al cuadrado | Cuantitativa continua | Kg/m ² | Media Desviación estándar T-de student |
| | | Índice que define el estado nutricional mediante la división del peso entre talla al cuadrado. | Cualitativa Ordinal | (1) Bajo peso < 18.5 (2) Normopeso 18.5 - 24.9 (3) Sobrepeso 25.0 - 29.9 (4) Obesidad 30.0 - 34.9 | Media Desviación estándar Chi cuadrada |

| | | | | | |
|------------------------------|--|--|-----------------------|--|--|
| Porcentaje de grasa corporal | Cantidad de masa grasa del cuerpo. | Cantidad de masa grasa del cuerpo respecto al peso total de éste expresado en forma de porcentaje, evaluada por análisis de biompedancia eléctrica con aparato Inbody 230. | Cuantitativa | % | Media Desviación estándar T-de student |
| | | | Cualitativa Ordinal | (1) Bajo: 8%-17.9% (2) Normal: 18%-28% (3) Alto: 29.0%-58% | Media Desviación estándar Chi cuadrada |
| Masa músculo esquelética | Tipo de músculos unidos al esqueleto, por los cuales el cuerpo mantiene su posición, las articulaciones son estables, se produce movimiento y energía a partir de contracciones. | Cantidad de músculos unidos al esqueleto expresada en Kg evaluada por análisis de Impedancia bioeléctrica con aparato inbody 207. | Cuantitativa | Kg | Media Desviación estándar T-de student |
| | | | Cualitativa Ordinal | (1) Bajo ≤ 18.6 (2) Normal 18.7-22.8 (3) Alto ≥ 22.9 | Media Desviación estándar Chi cuadrada |
| Circunferencia de cintura | Localizado en el punto medio entre la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca | Circunferencia más angosta entre la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca en centímetros. | Cuantitativa continua | Centímetros | Media Desviación estándar T-de student |

| | | | | | |
|---------|---|---|---------------------|--|-------------------------------------|
| Náuseas | Sensación desagradable que suele preceder al vómito; viene acompañada de una contracción involuntaria de los músculos abdominales y faríngeos, sudación profusa, palidez cutánea, salivación y taquicardia seguida de bradicardia en algunas ocasiones. | Sensación desagradable que suele preceder al vómito evaluada mediante cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y EORTC OLO-BR23. | Cualitativo Ordinal | (1) En absoluto (2) Poco (3) Bastante (4) Mucho | Frecuencia relativa Chi cuadrada |
| Vómito | Expulsión violenta del contenido del estómago por la boca. Acto reflejo generalmente precedido de náuseas, secreción abundante de saliva, eructos y modificaciones del ritmo respiratorio. | Expulsión violenta del contenido del estómago por la boca evaluada mediante cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y EORTC OLO-BR23 | Cualitativo Ordinal | (1) En absoluto (2) Poco (3) Bastante (4) Mucho | Frecuencia relativa Chi cuadrada |
| Diarrea | Trastorno digestivo que consiste en la emisión frecuente de heces líquidas o pastosas a causa de un aumento en la motilidad o un defecto en la reabsorción de agua a nivel del intestino | Emisión frecuente de heces líquidas o pastosas a causa de un aumento en la motilidad o un defecto en la reabsorción de agua a nivel del intestino evaluada mediante cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ- C30 y EORTC OLO-BR23 | Cualitativo Ordinal | (1) En absoluto (2) Poco (3) Bastante (4) Mucho | Frecuencia relativa Chi cuadrada |

| | | | | | |
|---------------|---|--|---------------------|--|-------------------------------------|
| Estreñimiento | Retención de la materia fecal o dificultad para eliminarlas | Retención de la materia fecal o dificultad para eliminarlas evaluada mediante cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ- C30 y EORTC OLO-BR23. | Cualitativo Ordinal | (1) En absoluto (2) Poco (3) Bastante (4) Mucho | Frecuencia relativa Chi cuadrada |
|---------------|---|--|---------------------|--|-------------------------------------|

6.5 Implicaciones Bioéticas

La presente investigación se realizó conforme a los principios básicos estipulados en lo dispuestos por la declaración de Helsinki versión 2009, la cual establece en el punto número VI que debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad; al mismo tiempo deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física, mental y su personalidad.

Del mismo modo se desarrolló conforme a la Ley General de Salud en lo estipulado en la última reforma publicada DOF 12-11-2015 apegándose al artículo 100 para la investigación en seres humanos conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. En lo establecido en este rubro, la presente investigación cuenta con las suficientes bases científicas que demuestran que la acción de la inulina y sus productos formados durante la fermentación, favorecen la atenuación de EAG presentes en la QT. Además está asociada a la generación subsecuentes beneficios clínicos entre los que se encuentran: la disminución en episodios diarreicos, la reducción del índice de caquexia, el retraso de la anorexia y la modulación de la microflora bacteriana. Postulándola de esta forma como una posible terapia coadyuvante en protocolos clásicos de QT.

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo. En este sentido y de acuerdo a lo establecido en los diferentes estudios *in vitro* e *in vivo*, se demuestra la factibilidad y viabilidad para que la suplementación con inulina pueda ser llevada a cabo en seres humanos, esto debido a su inocuidad y a la valoración de los posibles efectos adversos que dicho suplemento orgánico pueda presentar tras la suplementación.

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación. De acuerdo a este rubro cabe mencionar que la inulina fue nombrada por la FDA en 1992 como ingrediente “Generalmente Reconocido como Seguro” (GRAS). Lo cual indica que puede usarse sin restricciones en

cualquier tipo de paciente con dosis de hasta 37.5 g/día, las cuales son bien tolerados por la mayoría de los individuos como se ha demostrado en estudios realizados en individuos sanos y enfermos crónicos e incluso en población pediátrica en fórmulas lácteas para recién nacidos con dosis de hasta 0.8 g lc-inulina.

IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud. Del mismo modo la presente investigación cumple con lo dispuesto en este rubro, puesto que a cada participante inmerso en la investigación se le informará de manera clara y concreta sobre los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear.

V. De acuerdo a lo establecido en este punto la presente investigación se realizará por personal capacitado en instituciones médicas reconocidas.

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad, muerte del sujeto en quien se realice la investigación. Es importante mencionar que las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación.

6.6 Recolección de Datos y análisis estadístico

Se aplicaron pruebas estadísticas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) y para la comparación de medias se analizó por medio de la prueba t-Student. También, se realizó un estudio de χ^2 para comparar la presencia de EAG entre los dos grupos (placebo e inulina) a los cinco días posteriores a la suplementación y al primer ciclo con QT (después de 21 días), con respecto a lo reportado en el EORTC QLQ-C30. Los datos se recabaron en el programa estadístico SPSS versión 19 para Windows.

7 Resultados

7.1. Título del artículo enviado

“Attenuation of gastrointestinal adverse events by inulin supplementation on women with breast cancer treated with anthracyclines”

7.1.1. Página frontal del manuscrito

Attenuation of gastrointestinal adverse events by inulin supplementation on women with breast cancer treated with anthracyclines

Juan Jesús Valdez Andrade^{1,2}, Saúl Campos Gómez², Julieta Castillo Cadena³, Yizel Becerril Alarcón¹, Beatriz Elina Martínez Carrillo¹, Roxana Valdés Ramos¹ Alexandra Estela Soto Piña¹.

¹Facultad de Medicina Universidad Autónoma del Estado de México

²Centro Oncológico Estatal ISSEMyM

³Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México

Corresponding author:

Alexandra E. Soto Piña, Ph.D.

Address: Paseo Tolloca esq. Jesús Carranza
Toluca, Estado de México, México, 50180.

E-mail: aesotop@uaemex.mx

Office: +52 (722) 217 35 52, ext. 122

7.1.2 Carta de envío o aceptación

----- Forwarded message -----

From: **Breast Cancer Research Editorial Office** <em@editorialmanager.com>

Date: Wed, Nov 22, 2017 at 11:43 PM

Subject: Confirmation of your submission to Breast Cancer Research BRCR-D-17-00646

To: Alexandra Soto-Piña <sotopina@gmail.com>

BRCR-D-17-00646

Attenuation of gastrointestinal adverse events by inulin supplementation on women with breast cancer treated with anthracyclines

Juan Jesús Valdez-Andrade, BS; Saúl Campos-Gómez, MS, MD; Julieta Castillo-Cadena, BS, MS, PhD; Yizel Becerril-Alarcón, BS, MS; Beatriz Elina Martínez-Carrillo, BS, MS, PhD; Roxana Valdés-Ramos, BS, MS, PhD; Alexandra Soto-Piña

Breast Cancer Research

Dear Dr. Soto-Piña,

Thank you for submitting your manuscript 'Attenuation of gastrointestinal adverse events by inulin supplementation on women with breast cancer treated with anthracyclines' to Breast Cancer Research.

The submission id is: BRCR-D-17-00646

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the journal website.

Your username is: sotopina

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <http://brcr.edmgr.com/>

Best wishes.

Editorial Office

Breast Cancer Research

<https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/>

7.1.3. Resumen

Introducción: Las antraciclinas son el grupo de fármacos de elección para el tratamiento de cáncer de mama debido a su baja toxicidad cardíaca a largo plazo. Sin embargo, con frecuencia producen efectos adversos gastrointestinales (EAG) como diarrea y náuseas. La inulina es un prebiótico que tiene efectos positivos sobre la mucosa intestinal durante la QT (QT). La hipótesis de este estudio fue determinar si la suplementación con inulina disminuye los EAG y pérdida de peso, y mejora la calidad de vida de mujeres con cáncer de mama en QT con antracíclicos.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico, doble ciego con mujeres con cáncer de mama tratadas con ciclofosfamida y doxorubicina, quienes recibieron al azar 15 g de inulina de agave (n=20) o 15 g de maltodextrina (n=19), que ingirieron 24 horas posteriores al tratamiento con ciclofosfamida, durante 21 días de acuerdo al esquema de tratamiento oncológico de la Institución. Para el registro de los EAG, se utilizó el cuestionario utilizado en oncología para la evaluación de la calidad de vida EORTC QLQ-C30 cinco días posteriores al tratamiento de QT con antraciclinas. La composición corporal se evaluó antes y al final del tratamiento, a través de bioimpedancia eléctrica.

Resultados: La prueba t de Student mostró que no hubo diferencias significativas en el índice de masa corporal (IMC), masa corporal magra (MCM), relación cintura-cadera (RCC) ni porcentaje de grasa corporal (PGC) antes y después de la administración de suplementos en ninguno de los grupos. La diarrea fue menos frecuente en pacientes suplementadas con inulina (** $p < 0.001$), al igual que la náusea, (* $p < 0.05$), en comparación con el grupo placebo. Además el grupo de inulina mostró menor estreñimiento que el grupo placebo (** $p < 0.01$) al final de la suplementación.

Conclusiones: La suplementación con inulina disminuye la aparición de diarrea y náuseas producidas inicialmente por la QT, además disminuye el estreñimiento al final de la suplementación. También evita la pérdida de peso manteniendo la MME y grasa corporal.

Registro de ensayo clínico. ACTRN12616001532493, registrado el 7 de noviembre de 2016.

Palabras clave: inulina, cáncer de mama, antraciclinas, náusea, diarrea. QT

7.1.4. Abstract

Introduction: anthracyclines are the group of drugs of choice to treat breast cancer because of its long-term low cardiac toxicity. However, they often produce gastrointestinal adverse events (GIAE) such as diarrhea and nausea. Inulin is a prebiotic with a positive effect on the intestinal mucosa over chemotherapy (CT). The hypothesis of this study was to ascertain if inulin supplementation alleviates GIAE and weight loss, and improves the quality of life of women with breast cancer undergoing CT with anthracyclines.

Methods: a double blind clinical trial was conducted with women with breast cancer treated with cyclophosphamide and doxorubicin, who at random received 15 g of agave inulin (n=20) or 15 g of maltodextrin (n=19), which they ingested 24 hours after treatment with cyclophosphamide for 21 days following the institution's schema of oncologic treatment. For the registration of GIAE, we resorted to the questionnaire used in oncology to assess quality of life, EORTC QLQ-C30, five days after CT treatment with anthracyclines. Body composition was evaluated before and after treatment by means of electric bioimpedance.

Results: Student's t-test showed that there were no significant differences in body mass index (BMI), lean body mass (LBM), waist-hip ratio (WHR) nor body fat percentage (BFP) before and after supplementation in any of the groups. Diarrhea was less frequent in patients supplemented with inulin (**p<0.001), as well as nausea (*p<0.05), in comparison with the placebo group. Furthermore, the inulin group experienced lighter constipation than the placebo group (**p<0.01) at the end of supplementation.

Conclusions: inulin supplementation decreases the cases of diarrhea and nausea initially produced by CT, in addition to reduce constipation at the end of supplementation. It also prevents weight loss preserving LBM and body fat.

Record of clinical trial. ACTRN12616001532493, registered on November 7th 2016.

Key words: inulin, breast cancer, anthracyclines, nausea, diarrhea.

7.1.5. Introduction

Anthracyclines are drugs widely used to treat breast cancer; the first choice is cyclophosphamide, which is used in combination with other drugs from that same group (1, 2). Chemotherapy (CT) with cyclophosphamide causes a number of adverse effects such as myelodepression, leukopenia and alteration in systems with fast cell development such as the gastrointestinal tract and gonads (3-5). The most frequent gastrointestinal adverse events (GIAE) are: nausea, vomit, diarrhea and anorexia; which undermine the patients' nutritional status, clinical condition and quality of life (6). Moreover, the combination of cancer diagnosis with various factors, namely nutritional status, body composition, adverse events and other treatment-related factors influence on the quality of life of patients with breast cancer (7).

In spite of the increasing knowledge on the consequences of CT in the patients nutritional status and body composition, in most cases are neither registered nor adequately monitored in the day-to-day clinical practice (8, 9). This problem is also associated with the lack of attention to changes in the body composition caused by GIAE (10). In this sense, bioelectrical impedance analysis is a useful method to assess lean body mass (LBM) and body fat percentage (BFP), as well as changes in them over a specific period of time. At present, this method is one of the best alternatives in clinical practice, as it is fast, relatively accurate, easy to perform, dependable and noninvasive (11); in this way, it is a reliable option to assess changes in body composition over chemotherapeutical cycles.

Nowadays, the accepted intervention approaches to prevent or treat the symptoms produced by antineoplastics include pharmacologic and dietetic treatment (12, 13). Some dietetic recommendations include: a decrease in the intake of fat and foods with lactose content, and an increase in the intake of fruit, vegetables and foods with high fermentable fiber (14)

and additionally, the use of nutraceuticals such as glutamine (15) and prebiotics (13,16). Recently, the use of inulin has increased due to its functions as fiber and prebiotic, which contributes with the generation of balanced microbiota, composed of health-promoting microorganisms such as lactobacilli, bifidobacteria and fusobacteria; these simultaneously prevent, alter or control the proliferation of potentially pathogenic microorganisms such as *Escherichia coli* and other genera as Clostridia, Veillonellae or Candida (17-20), which improves the basic physiologic functions of the colon: the production of feces and fecal excretion.

Furthermore, short-chain fatty acids (SCFAs), product of the fermentation of inulin in colon, regulate sodium and water reabsorption, which is useful to control diarrhea and maintain the function of the intestinal barrier (21, 22). Moreover, inulin supplementation significantly decreases chronic constipation (23). Additionally, SCFAs decrease hepatic metastasis, inhibit the induction of β -oxidation markers, regulate the loss of fat mass and LBM associated to leukemia in mice (24). This suggests that inulin can modulate body composition over CT; however, there are no clinic studies that support such effect. Considering the above, the goal of this study was to ascertain if the supplementation of inulin from agave reduces GIAE, weight loss and increases the quality of life of women with breast cancer.

7.1.6. Methods

A randomized double-blind trial was carried out, controlled with placebo (maltodextrin), in which women (n=41) with breast cancer diagnosis participated; they were patients of the State Oncologic Center of the Institute of Social Security of the State of Mexico and Municipalities [*Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios*, ISSEMYM]. The study was approved by the Bioethical Committee of this institution. Patients were invited to participate in this trial and those who accepted to be enrolled, signed a consent letter statement.

The eligible participants (n=39) were assigned at random to receive placebo or agave inulin for 21 days. The EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) questionnaire was applied, validated for the Mexican population, prior to CT, five days after beginning CT and after the 21 days of supplementation (Figure 1). Participants received standard chemotherapeutical treatment, in accordance with ESMO (European Society for Medical Oncology) and ASCO (American Society of Clinical Oncology), at a dosage of 500 mg/m² of cyclophosphamide with 50 mg/m² of doxorubicin per infusion, as a part of the medical schema established in the Oncologic Center.

A convenience sampling was carried out with the following inclusion criteria: age 30-75 years, clinical diagnosis of breast cancer with a 0 score according to ECOG scale (*Eastern Cooperative Oncology Group*) and application of neoadjuvant or adjuvant CT. The exclusion criteria were: GI acute or chronic disease contraindicating fiber intake, patients with a score greater or equal to 1 in ECOG scale.

The study was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki and the Mexican legislation regarding scientific research on human beings, it has an international registration in Australian New Zealand Clinical Trials Registry, no. ACTRN12616001532493, on November 7th, 2016. The protocol was approved by the ethics committees of the State Oncologic Center ISSEMYM and of the Faculty of Medicine of the Autonomous University of the State of Mexico. The conditions and procedures of the study were inspected and each participant's written informed consent was obtained.

Supplementation and assessment of gastrointestinal adverse events

The researchers and participants were unaware of the nature of the supplement's content, which was assigned at random. The sort of supplement was disclosed once the trial concluded in order to carry out the statistical analysis.

In the first visit, the patients were assigned at random to participate in two different groups to receive 15 g of powder agave inulin (Latin Foods, Mexico City) or 15 g of maltodextrin

(Latin Foods, Mexico City) as placebo. Both products were supplied in sealed packages, previously codified by trained personnel in the laboratory of Molecular Biology of the Center of Research on Medical Sciences (*Centro de Investigación en Ciencias Médicas, CICMED*) in Toluca, State of Mexico. Once they were assigned to one group or the other, the participants were given 21 packages according to the corresponding group. Then all the patients were told to dissolve the content of each package in 240 mL of potable water and drink it immediately at breakfast.

The patients started the intake of the assigned supplement the day after the beginning of the first CT cycle up to finish the 21 packages over a 21-day period. To homogenize their diet, both groups were advised to follow a low-fat diet and avoid products with lactose. Five days after the beginning of supplementation and CT, the questionnaire (EORTC-QLQ-C30) was applied in order to assess GIAE.

Body composition

The first assessment of body composition was performed on the first appointment previous to the first CT cycle and the second assessment at the end of the 21 days of supplementation; on both occasions, body weight, body mass index (BMI), BFP, LBM and waist-hip ratio (WHR) were obtained by means of electric bioimpedance with the equipment InBody 230 (TAQ Sistemas Médicos S.A. de C.V.) three hours after eating or drinking. Prior to the measurements, each of the patients was asked to take off their shoes and sit on a platform at a 90-degree position facing ahead, holding both handles of the apparatus up to the conclusion of the measurement and analysis results printing.

Quality of life and GIAE

The quality of life was assessed with the questionnaire EORTC-QLQ-C30, which comprises five functional scales: physical functioning, daily activities, emotional functioning, cognitive functioning and social functioning; three scales of symptoms: fatigue, pain, nausea and vomit; a scale of overall health status; and finally, six independent scales: dyspnea, insomnia, anorexia, constipation, diarrhea and economic impact. For the analysis and interpretation of the questionnaire values between 1 and 4 were assigned, in

which 1 represents: not at all; 2: slightly; 3: some; 4: a lot, according to the patient's answers. Questions 29 and 30 were assessed with a score from 1 to 7, where 1 was interpreted as terrible and 7 excellent. The scores were standardized to obtain a result between 0 and 100, which determines the impact level of cancer on the patient in each of the scales.

Statistical analysis

The normality of weight, BMI, LBM, BFP and WHR, were assessed with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Furthermore, Student's *t*-test was applied to find out differences between the means of BFI, LBM, BFP and WHR. As well, a chi-squared test was performed in order to compare the presence of GIAE in the groups (placebo and inulin) five days after supplementation and in the first CT cycle, as stated in EORTC QLQ-C30. A Student's *t*-test was applied to find out the differences between the means of the item scores of the EORTC-QLQ-C30, 21 days after supplementation and prior to the second CT cycle of the groups supplemented with inulin and placebo. Statistical software SPSS v21 was utilized for such tests with a statistical significance $p < 0.05$.

7.1.7. Results

A total of 41 women was recruited, two participants were eliminated as they did not completed the supplementation, becoming a final sample of 39 women with an average age of 51.5 ± 9.3 years, and a range between 31 and 74 years, with the main affection of malignant breast tumor with an active state of first time. 46.2% presented invasive canicular carcinoma, being this sort of mammary tumor the most frequent in the studied sample, followed by invasive ductal carcinoma with 28.2% in the total of the sample; it was also found that 2.6% of the sample presented metacentric carcinoma, the least frequent sort of mammary tumor in the studied population (Table 1).

In Table 2, the initial weight mean of the patients in the study was 62.1 Kg with BMI of 26.2 Kg/m^2 . Kolmogorov-Smirnov test showed that data for BMI, LBM, BFP and WHR presented normal distribution. These do not significantly varied after supplementation.

WHR was nonsignificant lower in the placebo group than the inulin group (0.9 ± 0.6 and 1.0 ± 0.6 , respectively), and there were no significant differences before or after supplementation.

The GIAE registered through the questionnaire EORTC-QLQ-C30 5 days after supplementation were analyzed with chi-squared test, noticing a significant reduction in diarrhea ($***p<0.001$) and nausea ($*p<0.05$) in the group supplemented with inulin regarding the placebo group. Additionally, a nonsignificant diminution in vomit and constipation five days after CT was observed (Table 3).

In Table 4, the constipation score in the group supplemented with inulin was lower (6.66 ± 13.6 , $**p<0.01$) than the score in the placebo group (23.3 ± 28.8). As regards the assessment of quality of life at the end of supplementation for 21 days, the mean score for overall health status in the inulin group was significantly higher ($**p<0.01$) in comparison with the placebo group (Table 5).

7.1.8. Discussion

The goal of this study was to ascertain if inulin supplementation on patients with breast cancer diminishes the occurrence of GIAE, prevents weight loss and improves life quality of patients. The results of this investigation demonstrate that 15 g of inulin after CT with cyclophosphamide/doxorubicin decrease the diarrhea and nausea that arise as a consequence of the exposure to these substances. However, this effect disappears at the end of the supplementation. By then, inulin plays a different but important role in water balance; since constipation noticeably subsides in comparison with the 5-day initial GIAE screening. This agrees with results of a double-blind study (23) in which the subjects were supplemented with 12 g of chicory inulin at the 3 main meals of the day (breakfast, lunch, dinner) for two periods of four weeks. In this study, it was found that constipation decreases by the end of supplementation, which is closely related to time of inulin exposure or intake. In other study, patients with gynecological cancer were supplemented with 6 g of

a mix of 50% inulin and 50% fructo-oligosaccharide over a period of three weeks (6). Furthermore, all the symptoms monitored with EORTC-QLQ-C30 worsened from the start of radiotherapy towards the end of the treatment, with the exception of constipation.

It is important to mention that in our study we found that over CT, both the placebo group and that supplemented with inulin showed at least one GIAE, which has been previously described by other authors (3, 4, 25, 26). Unlike the previously reported studies, we found the attenuation of diarrhea and nausea in the group supplemented with inulin 5 days after supplementation and a reduction of constipation. Therefore, it seems inulin supplementation may promote water balance in the colon either by reducing water loss during diarrhea or increasing fecal water content.

The mechanism behind this water balance modulation could be associated with the effects of SCFAs on absorption of sodium and water by colonic cells, favoring the diminishing of diarrhea and the maintenance of the function of the intestinal barrier (21, 22, 31). SCFA's also regulate the expression of the enzymatic complex glutathione S-transferase (GST), which could be another potential CT detoxification pathway. SCFAs from the fermentation of inulin increase mRNA GSTM2 and GSTM5 mRNA in colon primary cells by inducing histone hyperacetylation (32-34). Therefore, the regulation of the expression of GST subfamilies by inulin fermentation could accelerate the elimination of antineoplastic agents such as cyclophosphamide and other anthracyclines, anticipating toxic reactions from the accumulation of metabolites.

The questionnaire EORTC-QLQ-C30, is an instrument widely used to assess patient overall quality of life, considering physical, emotional and social aspects, and in general the level of functionality of patients with cancer diagnosis (27-29). However, this hinders undertaking an in-depth and more accurate assessment of each adverse event. For example, in specific, diarrhea can be monitored by means of the Bristol stool scale, which has 7 subscales (30), so that there is better control of such event.

Regarding the body composition of the groups under study, the initial mean BMI of the patients with breast cancer for the placebo group was 26.2 Kg/m², while for the group supplemented with inulin, it was 28.4 Kg/m²; these results indicate there is an overweight and obesity prevalence in both groups, which agrees with the association of excess weight and the development of breast cancer (7). Moreover, BMI can be related with the high BFP

at the beginning of CT for the placebo group (34.4%) and the inulin group (32.2%). This suggests that adding to excess weight, the increase of adipose tissue may also be associated with the development of breast cancer, suggesting a worse prognosis and a greater risk of tumor recurrence for these patients (35).

In the present study no significant differences were observed in the assessed anthropometric variables between both groups before and after supplementation. Nonetheless, a nonsignificant loss of weight and LBM was observed in the placebo and inulin groups, with a slight preservation of LBM in the inulin group (individual data not shown). The foregoing indicates that inulin probably exerts a modulating role regarding cachexia and preserves the nutritional status. A similar finding has been observed in an animal model with BALB/c male mice of 8 weeks of age (24), in which inulin supplementation prevents the loss of lean mass, delaying wasting syndrome in mice with leukemia. Perhaps a more prolonged supplementation might clearly reveal these changes.

Another of the assessed variables was quality of life, which is an utterly important tool to ascertain the impact of the disease and the treatment; it allows creating indicators of the severity and progression of the disease, and also predictors of the treatment on the patients' health status. This is the case of the control of unwanted events that occur during the antineoplastic treatment. In this study, the score for quality of life was significantly higher in the inulin group, compared with the placebo group, possibly related to the decrease in the number GIAE after the first CT cycle.

It is worth mentioning that the present study had as the severest limitations the sample size and follow-up time, three weeks; owing to this the future guidelines for this sort of studies with supplementation are to increase the sample size and keep a follow-up of three-to-four CT cycles, and thus report histologic variables that include hormone receptors and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), in order to accurately delimit the group of patients who benefit from the concomitant supplementation of inulin and CT treatment.

In addition to the above, it is important to use other tools such as body fat calipers to define the somatotype in view of describing and analyzing body changes, together with electric bioimpedance. This way, changes in the body distribution of fat and lean masses can be assessed more accurately and the protective action of inulin on LBM corroborated. This may also help to clarify metabolic changes present over CT. Finally, the analysis of diet is

another tool to assess the interaction of its various components with inulin. This can support the use of specific nutriments, such as prebiotics, which at pharmacological dosages together with medical treatment, prevent or mitigate the incidence of symptoms or adverse events generated by antineoplastic drugs. In addition it can provide information to assess the relation between patient nutritional status and diet components.

7.1.9. Conclusions

The results presented suggest that the use of inulin in patients undergoing CT is safe and has positive effect on GIAE, and on the patients' quality of life, so it is necessary to perform further research with larger samples and longer times of supplementation in order to verify the benefits from agave inulin.

It is important to mention that at present there are no clinical studies that demonstrate the modulation of inulin in the various body compartments assessed in this study. Hence, the results of this study shall be taken into consideration in future research as a nutritional intervention before and over CT, aimed to improve the nutritional state of patients, and thereby their quality of life.

Competing interests by authors:

None

Abbreviations

SCFA's: short-chain fatty acids

GIAE: Gastrointestinal adverse events

GST: Glutathione S-transferase

BMI: Body mass index

LBM: Lean body mass

BFP: Body fat percentage

CT: Chemotherapy

WHR: Waist-hip ratio

7.1.10. References

- (1) Khosravi P, Izarzugaza Y, Encinas S, Díaz VM, Pérez G. Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable. *An Med Interna* 2008;25(1):36-40.
- (2) Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2012: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2012 Mar-Apr;62(2):129-142.
- (3) Reinhardt J, Schott S, Mayer C, Sohn C, Eichbaum M. Long-term remission of an advanced recurrent endometrial cancer in a heavily pretreated patient using a combined regimen with bevacizumab and metronomic cyclophosphamide. *Anticancer Drugs* 2011 Sep;22(8):822-824.
- (4) Stephens DM, Ruppert AS, Maddocks K, Andritsos L, Baiocchi R, Jones J, et al. Cyclophosphamide, alvocidib (flavopiridol), and rituximab, a novel feasible chemoimmunotherapy regimen for patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2013 Oct;37(10):1195-1199.
- (5) Zhang M, Wei W, Liu J, Yang H, Jiang Y, Tang W, et al. Comparison of the effectiveness and toxicity of neoadjuvant chemotherapy regimens, capecitabine/epirubicin/cyclophosphamide vs 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide, followed by adjuvant, capecitabine/docetaxel vs docetaxel, in patients with operable breast cancer. *Onco Targets Ther* 2016 Jun 8;9:3443-3450.
- (6) Garcia-Peris P, Velasco C, Hernandez M, Lozano MA, Paron L, de la Cuerda C, et al. Effect of inulin and fructo-oligosaccharide on the prevention of acute radiation enteritis in patients with gynecological cancer and impact on quality-of-life: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2016 Feb;70(2):170-174.
- (7) Porciuncula Frenzel A, Aberici Pastore C, Gonzalez MC. The influence of body composition on quality of life of patients with breast cancer. *Nutr Hosp* 2013 Sep-Oct;28(5):1475-1482.
- (8) Visovsky C. Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2006 Sep;5(3):183-191.

- (9) Weitzen R, Tichler T, Kaufman B, Catane R, Shpatz Y. Body weight, nutritional factors and physical activity--their influence on prognosis after breast cancer diagnosis. *Harefuah* 2006 Nov;145(11):820-5, 861.
- (10) Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, et al. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012 Jun;23(6):1394-1402.
- (11) Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004 Oct;23(5):1226-1243.
- (12) Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2007 Feb 14;13(6):912-915.
- (13) Wedlake LJ, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Jun;37(11):1046-1056.
- (14) Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Nov 26;(11):CD009896. doi(11):CD009896.
- (15) Vidal-Casariago A, Calleja-Fernandez A, de Urbina-Gonzalez JJ, Cano-Rodriguez I, Cordido F, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014 Feb;38(2):205-213.
- (16) Demers M, Dagnault A, Desjardins J. A randomized double-blind controlled trial: impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. *Clin Nutr* 2014 Oct;33(5):761-767.
- (17) Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, Cummings JH. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut* 2004 Nov;53(11):1610-1616.
- (18) Roberfroid MB. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr* 2007 Nov;137(11 Suppl):2493S-2502S.

- (19) Moens F, Verce M, De Vuyst L. Lactate- and acetate-based cross-feeding interactions between selected strains of lactobacilli, bifidobacteria and colon bacteria in the presence of inulin-type fructans. *Int J Food Microbiol* 2017 Jan 16;241:225-236.
- (20) Wilson B, Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 Mar;32 Suppl 1:64-68.
- (21) D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002 Jun 8;324(7350):1361.
- (22) Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001 Mar;138(3):361-365.
- (23) Micka A, Siepelmeyer A, Holz A, Theis S, Schon C. Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2017 Feb;68(1):82-89.
- (24) Bindels LB, Neyrinck AM, Salazar N, Taminiau B, Druart C, Muccioli GG, et al. Non Digestible Oligosaccharides Modulate the Gut Microbiota to Control the Development of Leukemia and Associated Cachexia in Mice. *PLoS One* 2015 Jun 22;10(6):e0131009.
- (25) Cartron G, Voillat L, Desablens B, Le Maignan C, Milpied N, Foussard C, et al. Continuous infusion of vincristine-doxorubicin with bolus of dexamethasone(VAD) alternated with CHEP in the treatment of patients over 60 years old with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001 Feb;40(5-6):529-540.
- (26) Xu J, Ni C, Ma C, Zhang L, Jing X, Li C, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol* 2017 Aug;19(8):989-996.
- (27) Bojedal K, de Graaff A, Fayers P, Hammerlid E, Van Pottelsberghe C, Zurren D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *Eur J Cancer* 1; 36 (14) 2000;36 (14):1796-1807.
- (28) Bottomley A, Aaronson NK, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer clinical

trials: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 2007 Nov 10;25(32):5082-5086.

(29) Fayers P, Bottomley A, EORTC Quality of Life Group, Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2002 Mar;38 Suppl 4:S125-33.

(30) O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ* 1990 Feb 17;300(6722):439-440.

(31) Vijayaraghavan K, Yamini D, Ambika V, Sowdamini NS. Trends in inulinase production--a review. *Crit Rev Biotechnol* 2009;29(1):67-77.

(32) Ebert MN, Beyer-Sehlmeyer G, Liegibel UM, Kautenburger T, Becker TW, Pool-Zobel BL. Butyrate induces glutathione S-transferase in human colon cells and protects from genetic damage by 4-hydroxy-2-nonenal. *Nutr Cancer* 2001;41(1-2):156-164.

(33) Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the Prevention of Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea. *Explore (NY)* 2016 Nov - Dec;12(6):463-466.

(34) Pool-Zobel B, Veeriah S, Bohmer FD. Modulation of xenobiotic metabolising enzymes by anticarcinogens -- focus on glutathione S-transferases and their role as targets of dietary chemoprevention in colorectal carcinogenesis. *Mutat Res* 2005 Dec 11;591(1-2):74-92.

(35) Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014 Oct;25(10):1901-1914.

7.1.11. Figures and Tables

Table 1. Type of breast tumor of the patients in the study

| Breast tumor | Frequency |
|---------------------------------|-----------|
| Invasive lobular carcinoma | 5 |
| Invasive canicular carcinoma | 18 |
| Invasive ductal carcinoma | 11 |
| <i>In situ</i> ductal carcinoma | 2 |
| Multicentric carcinoma | 2 |
| Metacentric carcinoma | 1 |

n=39

Table 2. Anthropometric characteristics of women with breast cancer supplemented for 3 weeks

| | Placebo | | Inulin | | <i>p</i> |
|--------------------------------------|---------|--------|--------|--------|----------|
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Before CT | | | | | |
| Weight (Kg) | 62.1 | ± 10.9 | 68.2 | 14.1 | 0.13 |
| BMI (Kg/m ²) | 26.2 | ± 5.6 | 28.4 | 6.0 | 0.46 |
| LBM (Kg) | 20.9 | ± 2.4 | 22.5 | 3.3 | 0.10 |
| BFP (%) | 34.4 | ± 8.6 | 33.2 | 8.9 | 0.68 |
| WHR | 0.9 | ± 0.6 | 1.0 | 0.6 | 0.78 |
| 21 days after supplementation | | | | | |
| Weight (Kg) | 61.2 | ± 11.0 | 67.7 | ± 13.9 | 0.11 |
| BMI (Kg/m ²) | 25.2 | ± 4.3 | 28.2 | ± 5.9 | 0.08 |
| LBF (Kg) | 20.6 | ± 2.6 | 22.3 | ± 3.5 | 0.10 |
| BFP (%) | 33.8 | ± 8.1 | 34.2 | ± 10.2 | 0.88 |
| WHR | 0.9 | ± 0.6 | 1.0 | ± 0.5 | 0.29 |

Body mass index (BMI), Lean body mass (LBM), Body fat percentage (BFP), Waist-hip ratio (WHR); data presented as Mean ± SD with n=39 (t-student

**p*<0.05)

Table 3. Adverse events in the placebo and inulin groups, five days after CT

| Adverse event | Placebo | | | Inulin | | | <i>p</i> |
|---------------|------------|----------|------|------------|----------|------|----------|
| | Not at all | Slightly | Some | Not at all | Slightly | Some | |
| Diarrhea | 1 | 13 | 5 | 17 | 3 | 0 | 0.001*** |
| Nausea | 0 | 13 | 6 | 7 | 10 | 3 | 0.015* |
| Vomit | 12 | 7 | 0 | 17 | 3 | 0 | 0.116 |
| Constipation | 13 | 5 | 1 | 16 | 3 | 1 | 0.675 |

Chi-squared test (χ^2) between placebo and inulin groups regarding the presence of adverse events (diarrhea, nausea, vomit and constipation) * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

Table 4. Score of the symptomatology

| | Before CT | End of supplementation | <i>p</i> |
|-------------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Diarrhea | | | |
| Inulin | 3.3 | 1.6 | 0.577 |
| Placebo | 3.5 | 5.3 | 0.667 |
| Nausea and vomit | | | |
| Inulin | 4.1 | 4.9 | 0.669 |
| Placebo | 6.1 | 14 | 0.120 |
| Constipation | | | |
| Inulin | 23.3 | 6.6 | 0.008** |
| Placebo | 17.5 | 21.0 | 0.631 |
| Anorexia | | | 0.096 |
| Inulin | 16.6 | 19.9 | 0.096 |
| Placebo | 10.5 | 14.0 | 0.607 |
| Fatigue | | | |
| Inulin | 20.5 | 21 | 0.904 |
| Placebo | 22.7 | 25.1 | 0.600 |
| Pain | | | |
| Inulin | 27.4 | 18.3 | 0.102 |
| Placebo | 22.7 | 16.6 | 0.150 |
| Dyspnea | | | |
| Inulin | 14.9 | 29.9 | 0.046* |
| Placebo | 16.1 | 22.7 | 0.321 |
| Insomnia | | | |
| Inulin | 16.6 | 19.8 | 0.428 |
| Placebo | 28.0 | 31.5 | 0.430 |

Chemotherapy (CT). The scores were standardized and a final score between 0 and 100 was obtained. Data are presented as mean, minimum and maximum with n=39 (t-student, ** $p<0.01$).

Table 5. Score of the overall health status and functionality subscales

| | Before CT | End of supplementation | <i>p</i> |
|------------------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Overall health status | | | |
| Inulin | 59.1 | 72 | 0.001** |
| Placebo | 76.7 | 71 | 0.198 |
| Physical functioning | | | |
| Inulin | 14.3 | 11.9 | 0.581 |
| Placebo | 12.9 | 18.9 | 0.141 |
| Daily activities | | | |
| Inulin | 17.4 | 19.1 | 0.786 |
| Placebo | 14.8 | 20.1 | 0.163 |
| Emotional functioning | | | |
| Inulin | 29.9 | 23.7 | 0.197 |
| Placebo | 28.4 | 25.8 | 0.578 |
| Cognitive functioning | | | |
| Inulin | 17.4 | 21.6 | 0.309 |
| Placebo | 20.1 | 25.4 | 0.285 |
| Social functioning | | | |
| Inulin | 24.1 | 21.6 | 0.482 |
| Placebo | 21.8 | 30 | 0.52 |

Chemotherapy (CT). The scores were and a score between 0 and 100 was obtained; it determines the impact level of cancer in the patients in each scale. Data are presented as mean, minimum and maximum with n=39 (t-student, ** $p<0.01$).

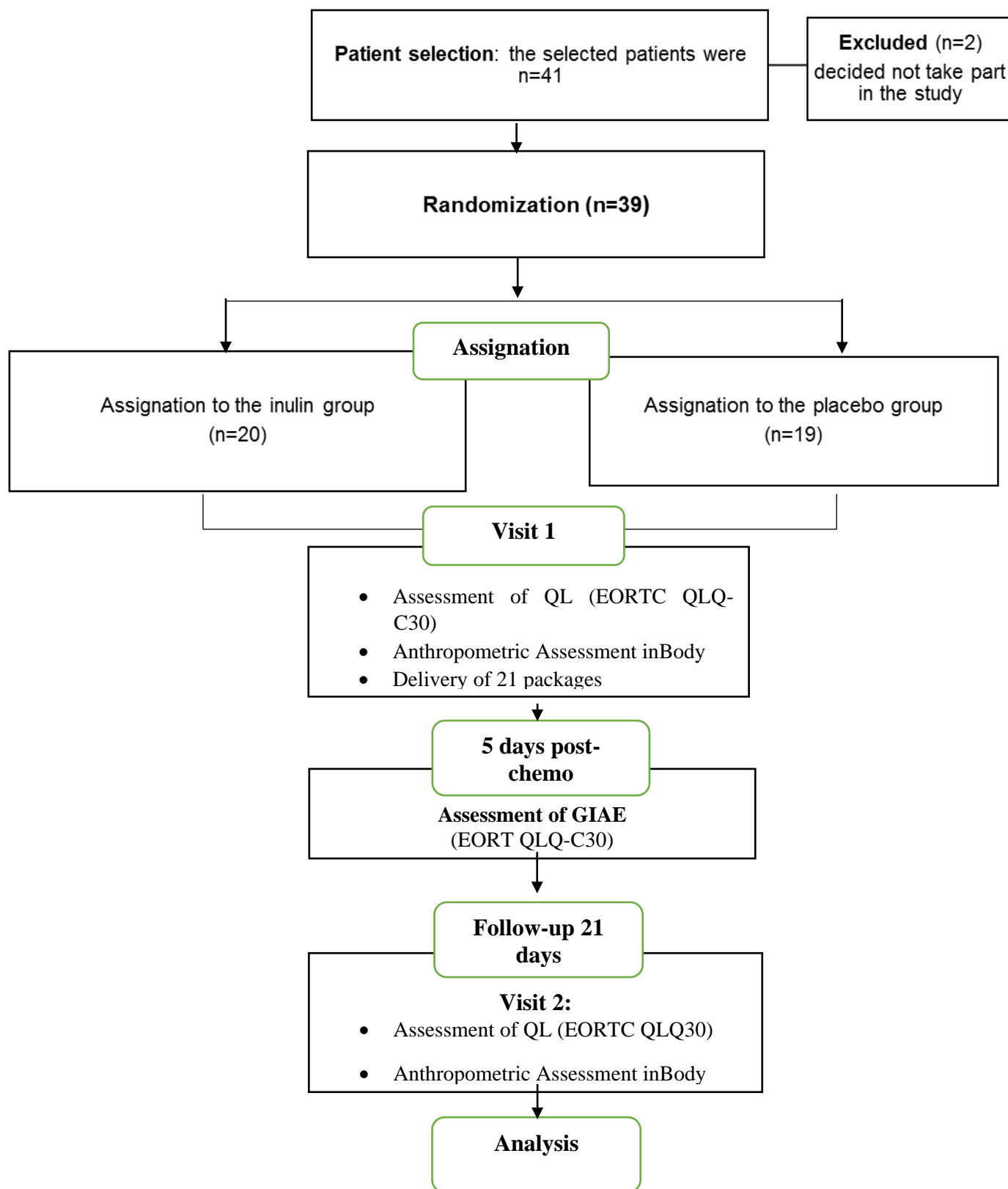


Figure 1: analysis design. A convenience sampling of n=41 patients was carried out, of which two were excluded as they denied to take supplementation. In visit 1, the basal measurements of anthropometric dimensions were made using InBody 230, assessment of quality of life using EORT QLQ-C30; 21 packages with placebo or inulin were delivered to each group. Five days after the beginning of CT, GIAE were assessed by means of EORT QLQ-C30. Finally, in visit 2, corresponding to the end of the supplementation for 21 days, QL was assessed and anthropometric measures were determined.

7.2. PONER TÍTULO ALUSIVO A LO QUE SON LOS Resultados Adicionales.

8 Conclusiones Generales

8.1. Conclusiones

- Se ha demostrado que el uso de prebióticos es seguro y eficaz bajo condiciones específicas al atenuar EAG presentes en la QT.
- Se encontró una reducción no significativa en el primer ciclo de MME tanto en el grupo placebo como en el grupo con inulina, lo cual sugiere que las mujeres sometidas a QT pueden mostrar cambios metabólicos en el músculo esquelético, esto simultáneamente podría afectar directamente su calidad de vida.
- La medición de la composición corporal, EAG y calidad de vida, durante el tratamiento sistémico en mujeres con cáncer de mama, son determinaciones de gran importancia para evaluar de manera integral el tratamiento antineoplásico.
- La obtención de datos sobre la composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica usando sistema InBody ha demostrado ser una buena alternativa en la práctica clínica, ya que se la considera rápida, relativamente precisa, fácil de realizar, fiable y no invasiva al determinar peso (Kg), IMC (Kg/m^2), MME (Kg), PGC (%) y la razón RCC como se muestra en este estudio.
- La inulina muestra una interacción importante como suplemento durante la QT adriamicina/ciclofosfamida, ya que evidencia una modulación positiva en el estado nutricional de los pacientes con cáncer de mama

8.2. Limitaciones

- Se utilizó solo un modelo para evaluar la presencia de EAG asociados a la QT, que tiene como inconveniente la percepción exacerbada o disminuida sobre dichos eventos adversos. Al final del estudio se obtuvo una muestra de sólo 39 pacientes y únicamente se suplementaron durante un ciclo de QT.
- No se contemplaron variables histopatológicas y de inmuno-histoquímica para la selección de la muestra.
- En cuanto a la composición corporal, sólo se usó la bioimpedancia eléctrica para evaluar dicha variable y no se comparó con otro método.

8.3. Recomendaciones

Se recomienda un estudio donde se utilicen diferentes modelos para evaluar los eventos adversos presentes en la QT, con el objetivo de evitar sesgos al momento de evaluar dichos eventos adversos por parte del investigador, además se sugiere usar la escala Bristol para un mejor control sobre eventos diarreicos.

Además se propone analizar las heces fecales para determinar la presencia de AGCC y poder correlacionarlos con la viscosidad o el número de evacuaciones durante el tratamiento sistémico. Adicionalmente se podría evaluar la composición de las poblaciones de microbiota de colon antes y después de la suplementación con inulina.

También se sugiere el poder incrementar el tamaño de la muestra, así como también alargar el periodo de seguimiento de las pacientes en por lo menos cuatro ciclos de QT.

Respecto a los valores antropométricos se propone determinar la composición corporal no sólo con impedancia eléctrica, sino también con métodos más específicos como lo es la plicometría.

9. Referencias Bibliográficas

- 1.-Roberfroid MB. Introducing inulin-type fructans. *J Nutr.* 2005; 93: 13-25.
- 2.-Roberfroid MB. Inulin-type fructans: Functional food ingredients. *J Nutr.* 2007; 137:2493S-2502S.
- 3.-Madrigal L y Sangronis E. La inulina y derivados como ingredientes claves en alimentos funcionales. *Archivos latinoamericanos de nutrición.* 2007;57 (49): 388-390.
- 4.-Olvera-Carranza C, Avila-Fernandez A, Bustillo-Armendaris GR, Lopez-Munguia A. (2015) Processing of fructans and oligosaccharides from agave plants, in *Processing and Impact on Active Components in Food* (Anonymous) pp 121-129, Elsevier, London.
- 5.-Porras-Domínguez JR, Avila-Fernández A, Miranda-Molina A, Rodríguez-Alegría ME, Munguía AL. *Bacillus subtilis* 168 levansucrase (SacB) activity affects average levan molecular weight. *Carbohydr Polym* 2005; 132:338-344.
- 6.- Vijayaraghavan K, Yamini D, Ambika V, Sowdamini NS. Trends in inulinase production--a review. *Crit Rev Biotechnol.* 2009; 29:67-77.
- 7.-Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, Cummings JH. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut.* 2004; 53:1610-1616.
- 8.-Moens F, Verce M, De Vuyst L. Lactate- and acetate-based cross-feeding interactions between selected strains of lactobacilli, bifidobacteria and colon bacteria in the presence of inulin-type fructans. *Int J Food Microbiol.* 2007; 241:225-236.
- 9.-Wilson B and Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: Definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 1:64-68.
- 10.-D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: Meta-analysis. *BMJ.* 2002; 324:1361.
- 11.-Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr.* 2001; 138:361-365.
- 12.-Micka A, Siepelmeyer A, Holz A, Theis S, Schon C. Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2017; 68:82-89.
- 13.-Corfe BM, Williams EA, Bury JP, Riley SA, Croucher LJ, Lai DY, et al. A study protocol to investigate the relationship between dietary fibre intake and fermentation, colon cell turnover, global protein acetylation and early carcinogenesis: The FACT study. *BMC Cancer.* 2009; 9:332-2407-9-332.

- 14.- Bindels LB, Neyrinck AM, Salazar N, Taminiau B, Druart C, Muccioli GG, et al. Non digestible oligosaccharides modulate the gut microbiota to control the development of leukemia and associated cachexia in mice. *PLoS One*. 2015; 10:e0131009.
- 15.- Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M, Lukanova A, Olsen A, Tjonneland A, et al. Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition study. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97:344-353.
- 16.-Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, et al. Dietary fiber and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012; 23:1394-1402.
- 17.-García-Peris P, Velasco C, Hernández M, Lozano MA, Paron L, de la Cuerda C, et al. Effect of inulin and fructo-oligosaccharide on the prevention of acute radiation enteritis in patients with gynecological cancer and impact on quality-of-life: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70:170-174.
- 18.-Hijova E, Szabadosova V, Stofilova J, Hrcakova G. Chemopreventive and metabolic effects of inulin on colon cancer development. *J Vet Sci*. 2013 14:387-393.
- 19.-Roller M, Clune Y, Collins K, Rechkemmer G, Watzl B. Consumption of prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* has minor effects on selected immune parameters in polypectomised and colon cancer patients. *Br J Nutr*. 2007; 97:676-684.
- 20.-Madian AG, Myracle AD, Diaz-Maldonado N, Rochelle NS, Janle EM, Regnier FE. Differential carbonylation of proteins as a function of in vivo oxidative stress. *J Proteome Res*. 2011; 10:3959-3972.
- 21.-Szychta P, Zadrozny M, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M. Increased oxidative damage to membrane lipids following surgery for breast cancer. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014; 35:602-607.
- 22.-Pool-Zobel B, Veeriah S, Bohmer FD. Modulation of xenobiotic metabolising enzymes by anticarcinogens -- focus on glutathione S-transferases and their role as targets of dietary chemoprevention in colorectal carcinogenesis. *Mutat Res*. 2005; 591:74-92.
- 23.-Sauer J, Richter KK, Pool-Zobel BL. Products formed during fermentation of the prebiotic inulin with human gut flora enhance expression of biotransformation genes in human primary colon cells. *Br J Nutr*. 2007 97:928-937.
- 24.-Hayes SR and Vargas AJ. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore (NY)*. 2016; 12:463-466.
- 25.-Smith R A, Cokkinides V, Brooks OW. Cancer screening in the United States, 2012: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62: 129-142.
- 26.- Javier RC, Eva RL, Antonio M, Sergio RC. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex*. 2011; 79 (8):482-488

- 27.-Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario (CNCM). 7ª revisión. México: Elsevier; 2017
- 28.-Kirby J, Copeland E. M. La mama, manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 3º edición. Buenos aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.
- 29.-Khosravi P, Izarzugaza Y, Encinas S, Díaz V. M, Pérez G. Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable. *Anales de Medicina Interna*.2008; 25(1) 36-40.
- 30.- Castro NI, Echarri AE, Ferriols LF, García AS, Martínez CJ, Oliveras AM, De Pugid CE, et al. Medicamentos citostáticos. 1º edición electronica. Madrid: Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales.2006; 84-689-5619-8
- 31.-Reinhardt J, Schott S, Mayer C, Sohn C, Eichbaum M. Long-term remission of an advanced recurrent endometrial cancer in a heavily pretreated patient using a combined regimen with bevacizumab and metronomic cyclophosphamide. *Anticancer Drugs*. 2011; 22:822-824.
- 32.-Xu J, Ni C, Ma C, Zhang L, Jing X, Li C, Liu Y, Qu X. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2017; 25:123-142
- 33.-Zhang M, Wei W, Liu J, Yang H, Jiang Y, Tang W, et al . Comparison of the effectiveness and toxicity of neoadjuvant chemotherapy regimens, capecitabine/epirubicin/cyclophosphamide vs 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide, followed by adjuvant, capecitabine/docetaxel vs docetaxel, in patients with operable breast cancer. *Onco Targets Ther*. 2016; 9:3443-3450.
- 34.- Suárez PS and Bribiesca BL. Procesos biomoleculares de la resistencia a las drogas. *Rev Can*. 2006; 187.
- 35.-Jnaneshwari S, Hemshekhar M, Thushara RM, Sundaram MS, Santhosh MS, Sunitha K, et al. Sesamol ameliorates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulating oxidative stress and inflammatory mediators. *Anticancer Agents Med Chem*. 2014; 14:975-983.
- 36.- Knoll N, Ruhe C, Veeriah S, Sauer J, Glei M, Gallagher EP, et al. Genotoxicity of 4-hydroxy-2-nonenal in human colon tumor cells is associated with cellular levels of glutathione and the modulation of glutathione S-transferase A4 expression by butyrate. *Toxicol Sci*. 2005; 86:27-35.
- 37.- Arun BK, Granville LA, Yin G, Middleton LP, Dawood S, Kau SW, et al. Glutathione-s-transferase-pi expression in early breast cancer: Association with outcome and response to chemotherapy. *Cancer Invest*. 2010; 28:554-559.
- 38.-Stephens DM, Ruppert AS, Maddocks K, Andritsos L, Baiocchi R, Jones J, et al. Cyclophosphamide, alvocidib (flavopiridol), and rituximab, a novel feasible chemoimmunotherapy regimen for patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2013; 37:1195-1199.

- 39.- Aline PF y María CG. The influence of body composition on quality of life of patients with breast cancer. *Nutr Hosp.* 2013; 28(5):1475-1482.
- 40.-Visovsky C. Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2006; 5 (3): 183-91.
- 41.-Weitzen R, Tichler T, Kaufman B, Catane R, Shpatz Y. Body weight, nutritional factors and physical activity -their influence on prognosis after breast cancer diagnosis. *Harefuah* 2006; 145 (11): 820-5, 861.
- 42.-Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD. Bioelectrical impedance analysis-part 1: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; (5): 1226-43.

10 Anexos:

Expediente Clínico Centro Oncológico Estatal ISSEMYM

FECHA: 13/NOV/2015

| HISTORIA CLÍNICA GENERAL | | | |
|--|---|--|---------------------------------|
| DATOS GENERALES | | | |
| NOMBRE DEL PACIENTE: PACIENTE GENERICO ISSEMYM | | EDAD: 30 AÑOS | GÉNERO MASCULINO |
| DOMICILIO (CALLE, NÚMERO EXTERIOR, NÚMERO INTERIOR, COLONIA, LOCALIDAD, MUNICIPIO) : | | | |
| TELÉFONO: CASA (5)(722)2766820 EXT.4241, CELULAR (5)(722)1234567 | OCUPACIÓN: | | ESCOLARIDAD: DESCONOCIDO |
| ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES | | | |
| DIABÉTICOS: INGRESE TEXTO | HIPERTENSOS: INGRESE TEXTO | NEOPLÁSICOS: INGRESE TEXTO | OTROS: INGRESE TEXTO |
| ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS | | | |
| CONDICIONES DE VIVIENDA: SELECCIONAR | HÁBITOS HIGIÉNICOS: SELECCIONAR | HÁBITOS ALIMENTICIOS: SELECCIONAR | |
| EXPOSICIÓN A: SELECCIONAR ¿CUÁNTO TIEMPO? INGRESE TEXTO | TOXICOMANÍAS: SELECCIONAR ¿CUÁLES? INGRESE TEXTO | | |
| ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS | | | |
| GRUPO SANGUÍNEO AB+ | ALERGIAS 21/ENE/2015 – PENICILINA | | |
| QUIRÚRGICOS: INGRESE TEXTO | ALÉRGICOS: 21/ENE/2015 - PENICILINA INGRESE TEXTO | TRANSFUSIONALES: INGRESE TEXTO | OTROS: INGRESE TEXTO |
| MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD | | | |

| | | | | |
|--|----------------------|--------------------------|---|-------------------------|
| EDAD DE LA MADRE: | ESCOLARIDAD MATERNA: | | ALIMENTACIÓN AL SENO MATERNO: | |
| INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | | SELECCIONAR ¿CUÁNTO TIEMPO? INGRESE TEXTO | |
| NO. DE PRODUCTO: | EMBARAZO NORMAL: | REANIMACIÓN: | PRODUCTO OBTENIDO POR: | |
| INGRESE TEXTO | SELECCIONAR | SELECCIONAR | SELECCIONAR | |
| PESO AL NACER: | TALLA AL NACER: | PESO ACTUAL: | TALLA ACTUAL: | DESARROLLO PSICOMOTRÍZ: |
| INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | SELECCIONAR |
| ESQUEMA DE VACUNACIÓN | | | ESTADO NUTRICIONAL | |
| SELECCIONAR | | | SELECCIONAR | |
| ANTECEDENTES GINECO – OBSTÉTRICOS | | | | |
| MENARCA: | RITMO: | I.V.S.A: | GESTA: | |
| INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | |
| PARA: | ABORTOS: | CESÁREAS: | F.U.P: | |
| INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | |
| F.U.M: | F.U. CITOLOGÍA: | CLIMATERIO: | MÉTODO ANTICONCEPTIVO: | |
| INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | SELECCIONAR | |
| INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS | | | | |
| CARDIOVASCULAR: | RESPIRATORIO: | DIGESTIVO: | URINARIO: | |
| INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | |
| GENITAL: | MÚSCULO-ESQUELÉTICO: | ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS: | NERVIOSO: | |
| INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | |
| ENDÓCRINO: | HEMATOPOYÉTICO: | LINFÁTICO: | TEGUMENTOS: | |
| INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | |
| PSIQUIÁTRICO: | INGRESE TEXTO | | | |
| SÍNTOMAS GENERALES | | | | |
| FIEBRE: | ASTENIA: | ADINAMIA: | BAJA DE PESO: | |
| INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | INGRESE TEXTO | |

| | | | | | | |
|-----------------------------|--|-----------------------------|--|----------------|--|--|
| EXÁMENES PREVIOS: | | | | | | |
| INGRESE TEXTO | | | | | | |
| EXPLORACIÓN FÍSICA | | | | | | |
| PESO IDEAL: | | PESO HABITUAL: | | | | |
| INGRESE TEXTO _{Kg} | | INGRESE TEXTO _{Kg} | | | | |
| MEDICIONES CORPORALES | | | | | | |
| SIGNOS VITALES | | SOMATOMETRÍA | | CLASIFICACIÓN | | |
| FREC. CARDIACA | | PESO | | IMC | | |
| FREC. RESPIRATORIA | | TALLA | | PESO/EDAD | | |
| TEMPERATURA | | PER. CEFÁLICO | | PESO/TALLA | | |
| PRESIÓN ARTERIAL | | PER. ABDOMINAL | | TALLA/EDAD | | |
| GLUCOSA | | CIRCUNF. BRAZO | | PER. CEF./EDAD | | |
| SAT. OXÍGENO | | CIRCUNF. CADERA | | SUP. CORPORAL | | |
| PULSO | | PER. TORÁCICO | | | | |
| HBA1C | | | | | | |
| TERAPÉUTICA EMPLEADA: | | | | | | |
| INGRESE TEXTO | | | | | | |
| INSPECCIÓN GENERAL: | | INGRESE TEXTO | | | | |
| CABEZA: | | INGRESE TEXTO | | | | |
| CUELLO: | | INGRESE TEXTO | | | | |
| TORAX: | | INGRESE TEXTO | | | | |
| ABDOMEN: | | INGRESE TEXTO | | | | |
| GENITALES: | | INGRESE TEXTO | | | | |
| TACTO RECTAL: | | | | | | |

| | |
|-----------------------|---------------|
| | INGRESE TEXTO |
| COLUMNA VERTEBRAL: | INGRESE TEXTO |
| EXTREMIDADES: | INGRESE TEXTO |
| PADECIMIENTO ACTUAL | INGRESE TEXTO |
| IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA | INGRESE TEXTO |
| PLAN TERAPÉUTICO | |

Anexo 2

Carta de consentimiento informado

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ICF)

| | |
|---------------------|--|
| Numero de Protocolo | |
| Título del Estudio | “Expresión de las isoformas de Glutación S-transferasa GSTT1, GSTM1 y GSTP1 asociada a la suplementación de inulina en la terapia con ciclofosfamida en cáncer de mama” |
| Idioma | Español |

Identificación del Médico del Estudio

Médico del Estudio: Dr. Saúl Campos Gómez

Institución: Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Centro Oncológico Estatal (ISSEMYM)

Domicilio: Av. Solidaridad Las Torres No. 101, Esq. Prolongación Benito Juárez. Col. Del Parque

Teléfono de contacto de 24 hrs: 044-55-27557562 o 044-72-21579838

Instituciones Participantes: Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM)

Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED)

Comité de Ética e Investigación del Centro Oncológico Estatal ISSEMTM

Nombre del Presidente: Dra. Eva María Gómez García

Domicilio: Av. Solidaridad Las Torres No. 101, Esq. Prolongación Benito Juárez. Col. Del Parque

Teléfono: (01 722) 210 70 26 y 210 70 34

PARTICIPACIÓN

Usted está siendo considerado para participar en un estudio de investigación

Antes de participar en este estudio, es importante que entienda lo que implica. Por favor lea esta información minuciosamente y haga todas las preguntas que tenga. Un comité de Ética e Investigación (Conjunto de profesionales pertenecientes a una institución donde se realiza investigación para la salud o de otros sectores encargados de revisar aprobar y vigilar los proyectos de investigación) han revisado

los objetivos de esta propuesta para la realización de este estudio y han emitido una opinión favorable. Sin embargo, usted deberá evaluar si la participación en este estudio es lo mejor para usted. Su participación en este estudio es **completamente voluntaria**.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El objetivo principal del estudio es analizar el efecto de la inulina (componente de origen vegetal, presente en algunas verduras como la cebolla y los espárragos) en la expresión de Glutación S-transferasa (Sistema con capacidad detoxificante presente en diferentes órganos y tejidos del cuerpo humano) y la asociación con la disminución de efectos adversos (son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento) de tipo gastrointestinal producidos por la QT.

NUMERO APROXIMADO DE PARTICIPANTES

Se espera que participen un total de 60 participantes

Si es incluido se espera que la participación sea durante el tiempo que reciba QT

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en: asistir a 2 sesiones de aproximadamente 30 minutos en las cuales se realizarán 2 tomas de muestras sanguíneas, una cada sesión y se proporcionará el suplemento de inulina. En la sesión 2 se realizará una prueba para evaluar los eventos adversos.

Se formaran dos grupos:

- Grupo 1: Se le proporcionarán 21 sobres con 15g de inulina cada uno, para diluir en 250mL de agua, dicha bebida la ingerirá posterior al desayuno.
- Grupo 2: Se le proporcionarán 21 sobres con 15g de sacarosa cada uno, para diluir en 250mL de agua, la cual se ingerirá posterior al desayuno.

La bebida se consumirá en un periodo de 21 días durante el desayuno, 24 horas posteriores al ciclo quimioterapéutico de elección por el médico tratante.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de:

Extracción de ARN (ácido ribonucleico) total y medición de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de las subfamilias GSTT1, GSTM1 y GSTP1 (componentes del sistema de detoxificación Glutación Stransferasa): Este procedimiento se llevará a cabo mediante la técnica de PCR en tiempo real (qPCR) (técnica de laboratorio poara medir el grado de expresión de un componente). Los procedimientos se llevarán a cabo en el Centro de Investigación en Ciencias Médicas CICMED. Esta técnica se utilizará para medir y cuantificar el grado de expresión los genes de las isoenzimas GSTT1, GSTM1 y GSTP1 codificadas por el sistema de detoxificación GST. Los participantes deben proporcionar 4 mL de sangre venosa y para la segunda toma, 4 mL por punción venosa en el brazo contrario a la canalización, ambas se tomarán en tubo BD con EDTA para separación de células mononucleares.

Determinación de eventos adversos: La evaluación de eventos adversos se llevará a cabo mediante el reporte diario de servicio de eventos adversos del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM mediante el formato de evaluación y concentración de datos que evalúa directamente la presencia de eventos adversos. Se realizará en la sala ambulatoria de QT del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM. Dicha evaluación se realizará al término de 21 días para que se consideren los posibles eventos adversos transcurridos desde la administración del esquema quimioterapéutico hasta el día de la evaluación por el investigador

SUS RESPONSABILIDADES

- Si participa en este estudio, usted debe
- Acudir a todas sus citas y seguir las instrucciones que le dé su médico del estudio y el personal del estudio
- Describir cómo se siente e informar si ha tenido efectos secundarios
- Informar al médico del estudio sobre los medicamentos que esté utilizando , incluyendo de prescripción , medicamentos de venta sin receta y suplementos a base de hierbas, como hierva de san juan, y cientos medicamentos a base de toronja o naranja agria
- Informar con su médico del estudio sobre cualquier medicamentos o suplementos a base de hiervas que desee empezar a tomar antes de hacerlo (incluyendo de prescripción , medicamentos de venta sin receta y suplementos a base de hierbas, como hierva de san juan, y cientos medicamentos a base de toronja o naranja agria)
- Informar al médico sobre cualquier cambio en su salud
- Informar a su médico o personal del estudio si cambia de domicilio , teléfono o información de contacto

RIESGOS POSIBLES / REACCIONES ADVERSAS AL FÁRMACO

Flatulencias 40%

Distensión abdominal 10%

Malestar abdominal (dolor/cólicos) 5%

RIESGOS PARA LA REPRODUCCION, BEBES NO NACIDOS Y LACTANTES

Usted no debe de estar embarazada o amamantando y no debe embarazarse ni amamantar mientras esté tomando los medicamentos del estudio

Si se le asignó el grupo A, B, D o E

Uso de un método anticonceptivo

Su médico del estudio y encargado de su tratamiento de QT le comentará sobre los métodos anticonceptivos aceptables para usar durante el tratamiento de QT y si requiere prueba de embarazo previo al inicio de QT. No existe indicación específica relacionada con el medicamento del estudio.

BENEFICIO

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo la búsqueda e investigación sobre la suplementación con inulina podría permitir desarrollar tratamientos complementarios a los esquemas quimioterapéuticos clásicos para pacientes con diagnóstico oncológico de cáncer de mama.

PAGO PRORRATEADO

Usted no recibirá compensación alguna por su participación en este estudio

GASTOS ANTICIPADOS

No se recibirá ningún pago por su participación en este estudio

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA /SUSPENSIÓN COMPLETA O PARCIAL DE LA PARTICIPACIÓN

Su participación es completamente voluntaria. Depende de usted la decisión de formar parte del estudio o no. Incluso si inicialmente decide participar, está en libertad de finalizar parcial o completamente su participación en el estudio posteriormente.

Por favor hable con su médico del estudio cuando usted decida dar por terminada su participación en el estudio, de esta forma su médico puede explicarle como dejar el estudio de manera segura.

CONFIDENCIALIDAD Y USO DE DATOS DEL ESTUDIO

Su nombre no será usado en ninguno momento, se le asignará una clave para fines de confidencialidad. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 24 meses.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y sólo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre

RECOLECCIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO

La recolección de datos para fines de este estudio se recabaran del expediente clínico del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM y en dos sesiones con un tiempo de aproximadamente 30 minutos en donde se le realizará un cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos y una prueba con el sistema **inBody** para obtener peso, talla, composición corporal y un estimado en cuanto al gasto energético total.



TO BE COMPLETED BY HOSPITAL STAFF (ES_MX)

Registro: _____ Iniciales: _____

Fecha (D/M/Y)

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Inst COE Toluca Mex. No. Pacientes _____

EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas “correctas” o “incorrectas”. La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Fecha de hoy (día, mes, año):

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | En absoluto | Un poco | Bastante | Mucho |
|--|----------------|------------|----------|-------|
| 1. ¿Tiene alguna dificultad para realizar actividades que requieren de un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compras pesada o una maleta? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado en una silla durante el día? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al sanitario? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Durante la semana pasada:

| | En absoluto | Un poco | Bastante | Mucho |
|--|----------------|------------|----------|-------|
| 6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. ¿Sintió que se le corto la respiración? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. ¿Ha tenido dolor? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. ¿Necesitó parar para descansar? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. ¿Ha tenido dificultades para dormir? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. ¿Se ha sentido débil? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. ¿Le ha faltado el apetito? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. ¿Ha tenido náuseas? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. ¿Ha vomitado? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. ¿Ha estado estreñido? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:

| | En absoluto | Un poco | Bastante | Mucho |
|--|------------------------|--------------------|-----------------|--------------|
| 17. ¿Ha tenido diarrea? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. ¿Estuvo cansado? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. ¿Se sintió nervioso? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. ¿Se sintió preocupado? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. ¿Se sintió irritable? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. ¿Se sintió deprimido? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su actividades <u>sociales</u> ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. ¿Su condición física o su tratamiento médico le han causado dificultades financieras? | 1 | 2 | 3 | 4 |

En las siguientes preguntas por favor, dibuje un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría, en general, su salud durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente

30. ¿Cómo valoraría, en general, su calidad de vida durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente